

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)
PAR

CHOAY ANDRÉ-JEAN-FRANÇOIS

NÉ A PARIS, LE 27 NOVEMBRE 1891

PHARMACIEN, MÉDAILLE D'OR DE L'INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR — CROIX DE GUERRE

ESSAI SUR LA
SECRÉTION INTERNE
DU PANCRÉAS

D'APRÈS L'ÉTAT DE NOS CONNAISSANCES

AU DÉBUT DE 1925

Président : M. GILBERT, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1926

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

CHOAY ANDRÉ-JEAN-FRANÇOIS

NÉ A PARIS, LE 27 NOVEMBRE 1891

PHARMACIEN, MÉDAILLE D'OR DE L'INTERNAT DES HÔPITAUX DE PARIS

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR — CROIX DE GUERRE

ESSAI SUR LA
SECRÉTION INTERNE
DU PANCRÉAS

D'APRÈS L'ÉTAT DE NOS CONNAISSANCES

AU DÉBUT DE 1925

Président : M. GILBERT, Professeur.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1926

I. — Professeurs.

	MM.		MM.
Anatomie.	NICOLAS.	Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.	Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Physiologie.	ROGER.	Clinique des maladies cutanées et syphil.	JEANSELME.
Physique médicale.	STROHL.	Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.	Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Bactériologie.	N...	Clinique chirurgicale.	DELBET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.	Clinique ophthalmologique.	HARTMANN.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.	Clinique urologique.	LEJARS.
Pathologie médicale.	SICARD.	Clinique d'accouchements.	GOSSET.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.	Clinique gynécologique.	TERRIEN.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	LEGUEU.
Histologie.	PRENANT.	Clinique thérapeutique médicale.	COUVELAIRE.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.	Clinique oto-rhino-laryngologique.	BRINDEAU.
Thérapeutique.	CARNOT.	Clinique thérapeutique chirurgicale.	JEANNIN.
Hygiène.	Léon BERNARD.	Clinique propédeutique.	J.-L. FAURE.
Médecine légale.	BALTHAZARD.	Professeur sans chaire.	OMBRÉDANNE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.		VAQUEZ.
Pathologie expérimentale et comparée.	N...		SEBILEAU.
Clinique médicale.	GILBERT.		DUVAL.
	BEZANÇON.		SERGENT.
	ACHARD.		ROUVIÈRE.
	WIDAL.		
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.		

R. UNIV.

II. — Agrégés en exercice.

MM. ABRAM.	MM. DUVOIR.	MM. LIAN.
ALGLAVE.	ÉCALE.	MATHIEU.
AUBERT.	FISSINGER.	METZGER.
BASSET.	FOIX.	MOCQUOT.
BAUDOUIN.	GARNIER.	MONDOR.
BINET.	HARVIER.	MOURE.
BLANCHETIÈRE.	HEITZ-BOYER.	MULON.
BRANCA.	HOVELACQUE.	PHILIBERT.
BRULÉ.	JOYEUX.	RIBIERRE.
BUSQUET.	LABBÉ (Henri).	RICHT Fils.
CADENAT.	LARDENNOIS.	TANON.
CHAMPY.	LE LORIER.	VAUDESCAL.
CHIRAY.	LEMAITRE.	VERNE.
CLERC.	LEMIERRE.	VILLARET.
DEBRÉ.	LÉVY-SOLAL.	
I. DE JONG.	LHERMITTE.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MA SOEUR BIEN AIMÉE



A MES MAITRES

A MA FAMILLE

A MES AMIS

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

(SOMMAIRE)

AVANT-PROPOS.	I
-----------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE HISTORIQUE. PÉRIODE ANTÉRIEURE A LA DÉCOUVERTE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS.

Pancréas et diabète.

I. — LES PRÉCURSEURS.	5
Brunner. — Cawley. — Bright. — Bouchardat. — Cl. Bernard. — Lecorché.	
II. — LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE ÉTABLI COMME ENTITÉ CLINIQUE.	9
Lancereaux. — Lapierre. — Baumel.	
III. — LE DIABÈTE EXPÉRIMENTAL PAR EXTIRPATION DU PANCRÉAS.	11
1. Les premiers essais. — Bérard et Colin. — Klebs et Munk. — Schiff. — Langendorff. — Arnozan et Vaillard. — Finkler. — Senn. — Martinotti. — De Dominicis.	
2. Découverte du diabète expérimental. — Technique, détails de l'observation, conclusion de von Mering et Minkowski. — Interprétation par Lépine.	

DEUXIÈME PARTIE

DIABÈTE EXPÉRIMENTAL. DÉMONSTRATION DE L'EXISTENCE D'UNE SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS. DU DIABÈTE EXPÉRIMENTAL A L'INSULINE.

INTRODUCTION.	15
-----------------------	----

L'hypothèse d'une sécrétion interne du pancréas est due à Lépine. Comment démontrer la réalité de cette hypothèse. Le critérium des trois conditions (Gley): Condition physiologique; condition histologique; condition chimique.

Plan de la démonstration dans les chapitres ultérieurs: I. Étude des effets de l'ablation expérimentale du pancréas: Diabète artificiel. — II. Démonstration histologique et localisation de la sécrétion interne du pancréas. — III. Recherche de la sécrétion interne du pancréas dans le sang efférent. — IV. Recherche d'extraits pancréatiques actifs sur le diabète. Essais d'isolement de la sécrétion interne du pancréas: l'insuline.

CHAPITRE I

Diabète artificiel par extirpation du pancréas : Démonstration physiologique de la sécrétion interne du pancréas.

I. LE FAIT.	20
Observation princeps de von Mering et Minkowski: Pancréatectomie chez le chien ;	

glycosurie; acétonurie; hyperglycémie; disparition du glycogène hépatique et musculaire; signes cliniques du diabète.

II. INTERPRÉTATION.	21
Le pancréas possède une fonction nécessaire pour l'utilisation du sucre dans l'organisme (Von Mering et Minkowski). Le pancréas serait une glande vasculaire sanguine (Lépine).	
III. DÉMONSTRATION.	22
Transplantation d'un fragment de pancréas sous la peau (Minkowski. — Hédon).	
IV. DÉTAIL DES FAITS ET DISCUSSION.	
A. Méthodes de suppression de la fonction pancréatique.	23
Quelques données anatomiques sur le pancréas de chien.	
a. Les méthodes de Minkowski.	24
1. Extirpation totale. — 2. Extirpation partielle. — 3. Transplantation du pancréas.	
<i>Extirpation du pancréas chez d'autres animaux que le chien.</i>	
(Mammifères. Oiseaux. Reptiles. Batraciens et Poissons.)	
b. Modifications aux méthodes de Minkowski et méthodes nouvelles.	29
α) Travaux italiens: De Dominici; Reale; de Renzi; Capparelli; Vanni; Lombroso. — β) Travaux anglais: Harley. — γ) Travaux allemands: Seelig; Schabad; Rumbold; Sandmeyer; Pflüger et Wirtzel; Conheim. — δ) Travaux français: Lépine; Arthaud et Butte; Hédon (Pancréatectomie totale ou partielle; marcotte pancréatique; technique définitive. Méthodes de destruction lente); Gley (Les injections sclérosantes); Thiroloix (Destruction par sclérose; extirpation par arrachement; dissociation des sécrétions interne et externe). — ε) Travaux américains: Allen (Influence du régime et des troubles vasculaires sur la pathogénie du diabète pancréatique); Homans; Langfeldt; Jensen et Carlson.	
c. Méthodes non chirurgicales, ...	37
Carnot (Injection de cultures microbiennes); de Meyer (Sérum antipancréatique).	
B. Résultats de la suppression de la fonction pancréatique.	
a. Signes cliniques.	
1. Effets de l'extirpation totale.	38
I. Urine. — α) Glycosurie: Début; évolution; influence du régime, des complications et actions diverses. — β) Acétonurie. — γ) Azoturie. — δ) Excrétion minérale.	
II. Sang. — α) Hyperglycémie: Débuts; modalités; influence du régime et actions diverses; variations de la glycémie en différents points de l'appareil circulatoire; nature du sucre du sang diabétique; rapports entre l'hyperglycémie et la glycosurie. — β) Lipémie. — γ) Azotémie. — δ) Dilution.	
III. Échanges respiratoires et dépense énergétique. — α) Quotient respiratoire. — β) Métabolisme total.	
IV. Symptômes généraux. — Polydipsie; polyurie; polyphagie; amaigrissement.	
V. Autopsie. — α) Disparition du glycogène hépatique et musculaire. — β) Surcharge graisseuse du foie.	
Le diabète expérimental chez les oiseaux et chez les vertébrés à sang froid.	
Ses caractères particuliers.	
2. Effets de l'extirpation partielle.	50
I. Urine. — α) Glycosurie: Influence de l'alimentation et de la quantité de pancréas conservée. — β) Acétonurie. — γ) Azoturie.	
II. Sang. — Hyperglycémie.	
III. Échanges respiratoires. — Quotient respiratoire.	
Conclusion: L'extirpation du pancréas provoque un diabète comparable au diabète humain du type « maigre ».	

b. Troubles des échanges nutritifs.

1. *Hydrates de carbone*. 55

I. Hexoses et hexobioses : Glucose ; dérivés du glucose ; lévulose ; galactose ; maltose ; saccharose ; lactose. — II. Polysaccharides : Amidon ; inuline. — III. Pentoses : Xylose ; gomme arabique.

2. *Matières albuminoïdes*. 58

I. Hyperazoturie : Étude quantitative et qualitative. — II. Formation de glucose à partir des matières albuminoïdes et des amino-acides : Étude du rapport sucre urinaire/azote urinaire.

3. *Matières grasses*. 61

I. Lipémie. Adipose hépatique. Acidose. — II. Formation de glucose à partir des graisses. — III. Existence possible d'une fonction pancréatique endocrine réglant l'absorption des graisses (Travaux de Lombroso).

C. Discussion et interprétation des faits.

a. Le diabète observé est bien d'origine pancréatique. 64

Il n'est dû : I. ni à l'anesthésie, — II. ni au traumatisme, — III. ni aux lésions nerveuses, — IV. ni à l'infection.

b. Comment la suppression du pancréas peut-elle provoquer le diabète ? 65

1. Hypothèse du diabète par suppression de la sécrétion externe. Faits qui infirment cette hypothèse.

2. Théorie nerveuse du diabète pancréatique : I. Le diabète serait dû à l'irritation du plexus solaire (Thirolaix). Faits qui s'opposent à cette interprétation. Réfutation du diabète duodénal de Pflüger. — II. Le diabète pancréatique se transmettrait par voie nerveuse (Chauveau et Kaufmann). Expériences opposées à la théorie de Kaufmann.

3. Théorie vasculaire (Lépine, puis Minkowski) : I. Hypothèse d'une action locale du pancréas sur le sucre du sang. — II. Hypothèse d'une sécrétion interne abandonnée par le pancréas au sang circulant : α) Théorie d'une action antitoxique du pancréas sur un produit diabétogène. — β) Théorie d'une action endocrine portant sur l'utilisation du glucose.

Appendice : La question des suppléances. 72

Conclusions. 74

CHAPITRE II

Démonstration histologique de la sécrétion interne du pancréas.

I. HISTOLOGIE DESCRIPTIVE.

A. *Travaux antérieurs à Laguesse*. 76
Langerhans. — Renaut. — Kühne et Lea.

B. *L'œuvre de Laguesse*. 77
Localisation de la sécrétion interne du pancréas dans les îlots : la théorie insulaire.

C. *Histologie comparée des îlots endocrines*. 79
Cas des Poissons Téléostéens.

D. *Rapports anatomiques et fonctionnels entre îlots et acini*. 80
1. Théorie insulaire pure de la sécrétion interne du pancréas (Opie ; Sauerbeck ; Szobolew ; Visentini ; van Rynkerk ; Diamare ; Schmidt). — 2. Théorie mixte (Karakaschoff ; Herxheimer ; Hansemann ; Pende ; Lombroso ; Ørtel ; Seyfarth ; Visco). — 3. Théorie du « balancement » entre îlots et acini (Laguesse)

II. HISTOPHYSIOLOGIE.

- A. *Étude de l'histogénèse*. 81
 Travaux d'Aron.
- B. *Étude des dégénérescences*. 82
 1. Après ligature des conduits ou après greffe sous-cutanée : Dissociation dans le temps des périodes de dégénérescence du tissu acineux et du tissu insulaire. — 2. Par surmenage de la fonction endocrine du pancréas.

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE. 90

Manque de concordance entre les observations cliniques et les examens anatomo-pathologiques. Réponses de Weichselbaum et d'Allen aux critiques de la théorie insulaire.

Conclusions. 92

CHAPITRE III

**Recherche du produit de la sécrétion interne du pancréas
dans les vaisseaux efférents.**

- I. VOIES LYMPHATIQUES. 93
 Expériences de Lépine, de Biedl, de Rouillard, de Ohara.

II. SANG.

- A. *Ligature des veines pancréatiques*. 96
 Hyperglycémie et glycosurie (Gley. — Montuori)
- B. *Expériences de parabiose* (Forschbach). 97
- C. *Greffes proprement dites* (Martina). 98
- D. *Transfusions et circulations croisées*. 98

Lépine (Injection de sang normal au chien dépancréaté). — Hédon (Transfusion simple. Circulation carotidienne croisée. Injection de sérum dans la veine pancréatique. Interposition d'un pancréas dans la circulation d'un chien diabétique). — Drennan. — Carlson et Ginsburg (Injection intraveineuse de sang normal débbriné).

- E. *Démonstrations indirectes*. 104
 1. Action glycolytique du sang pancréatique efférent, in vitro et in vivo (Lépine). — 2. Passage de la sécrétion interne du pancréas fœtal dans la circulation maternelle (Carlson et Drennan. — Lafon. — Aron). Critiques d'Allen.

- F. *Étude des perfusats de pancréas*. 106
 1. Techniques de Martz ; de De Meyer. — 2. Expériences de Clark sur le cœur isolé et perfusé. — 3. Travaux de Murlin et de ses collaborateurs : Technique. Résultats expérimentaux et thérapeutiques. Assimilation de la perfusion à un mode particulier d'extraction.

CHAPITRE IV

**Tentatives d'isolement de la sécrétion interne du pancréas.
Recherche d'extraits pancréatiques actifs
sur le métabolisme hydrocarboné.**

- I. ESSAIS DE TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR LE SUC PANCRÉATIQUE OU PAR LA DIASTASE. 111
 Échecs de Kussmaul, de Lépine, de Rosenberger, d'Hildebrand, de Pariset,

II. ESSAIS AU MOYEN DE PANCRÉAS TOTAL.

- A. *Tentatives d'opothérapie pancréatique par voie digestive.* 112
 Échecs d'un groupe d'auteurs anglais ; de Sandmeyer et de quelques autres. — Résultats favorables signalés par Ausset, par Laffitte, par Gilbert et Carnot, par Pratt et Spooner, par Langfeldt.
- B. *Tentatives d'opothérapie pancréatique par voie parentérale.* 114
 1. Observations portant surtout sur la glycosurie : Échecs de Brown Séquard, de Minkowski, de De Dominicis. Résultats de Capparelli et Vanni, infirmes par Gley et Thiroloix. Tentatives de Battistini, de Rémond et Rispal, de Hédon, de Murlin et Kramer. Observations de Leschke. — 2. Observations portant sur l'hyperglycémie diabétique ou provoquée : Expériences favorable sde Montuori. Résultats de Lépine, de Kleiner et Meltzer. Expériences d'Achard. Travaux de Paulesco.

III. TENTATIVES D'ISOLEMENT DE LA SUBSTANCE ANTIDIABÉTIQUE DU PANCRÉAS.

- A. *Essais de séparation anatomo-physiologique.* 121
 1. Extraits de portion caudale du pancréas (Heiberg ; Gilbert). — 2. Extraits de pancréas fœtaux (Laguesse). — 3. Extraits de pancréas dégénérés (Laguesse ; Gley ; Scott). — 4. Extraits de pancréas de Poissons Téléostéens (Rennie et Fraser). — 5. Extraits par perfusion (Murlin).
- B. *Essais de séparation physico-chimique.* 123
 Principe des méthodes employées. — Nomenclature des principaux travaux, dans l'ordre chronologique : Blumenthal, — Conheim. — Crofton. — Zuelzer et la « Pancreashormon ». — Forschbach. — Vahlen et la « Métaboline ». — Van de Put et De Meyer. — Scott. — Knowlton et Starling. — Verzär et Fejer. — Murlin et Kramer. — Thomson. — Petschacher. — Krastel et Stuber. — Gardin et l'« Endonèse pancréatique ». — M. Wallis.

IV. DISCUSSION : PRINCIPALES CAUSES D'INSUCCÈS DES EXPÉRIENCES PRÉCÉDENTES. 132

1. Moyens employés par les auteurs pour juger de l'activité de leurs extraits (glycosurie ; quotient respiratoire ; mesure de la glycolyse ; perfusion du cœur in vitro ; antagonisme avec l'adrénaline). Objections à ces critères. Importance de l'étude de la glycémie, permise par l'avènement des microméthodes. — 2. Insuffisance de purification des produits ou inactivation par les ferments digestifs.

V. DÉCOUVERTE DE L'INSULINE. 134

Historique des travaux du Laboratoire de Physiologie de Toronto. — Hypothèse de départ. — Préparation des premiers extraits (pancréas dégénéré). — Premiers résultats de Banting et Best sur le chien dépancraté (août 1921). — Emploi de pancréas fœtaux. — Perfectionnement aux techniques de préparation des extraits. — Premiers extraits de pancréas normaux adultes. — Emploi de l'alcool acide. — Purification des produits (Collip). Application à la clinique des extraits pancréatiques de Toronto. Titrage physiologique des préparations : le syndrome hypoglycémique (Collip). Transposition à l'industrie des méthodes de préparation du produit. L'« insuline ».

TROISIÈME PARTIE

LES EXTRAITS PANCRÉATIQUES ACTUELLEMENT EMPLOYÉS
EN THÉRAPEUTIQUE SOUS LE NOM D'INSULINE

CHAPITRE I

Chapitre pharmaceutique et physico-chimique.

I. Matière première de l'insuline.

- 1° PANCRÉAS. 145
- A. *Pancréas des Mammifères.*
 a. Pancréas dégénérés. — b. Pancréas fœtaux. — c. Pancréas des animaux adultes (Bœuf, cheval, mouton, porc).

B. *Pancréas de Poissons.*

- 2° ORGANES AUTRES QUE LE PANCRÉAS. 150
 « L'insuline a été trouvée dans tous les tissus où elle a été recherchée » (Best et Scott).

- 3° TISSUS DES INVERTÉBRÉS. 152

- 4° TISSUS VÉGÉTAUX. 152

La « Glycokinin » de Collip et les produits analogues.

Produits hyperglycémiant retirés des levûres et des cultures microbiennes.

II. **Mode de préparation.** 154

Principes généraux des méthodes de préparation de l'insuline. — Les différents temps de la préparation.

- 1° RÉCOLTE DES PANCRÉAS ET BROYAGE. 155
 Rapidité de manipulation. Fixation du tissu.

- 2° EXTRACTION. 156

A. *Mode d'épuisement :*

a. Lixiviation (Clough, Allen, Murlin). — b. Digestion (Chabanier). — c. Macération (cas général).

B. *Liquide extractif et mode opératoire.*

a. Le véhicule est l'alcool : α) Alcool simple (Collip ; Dudley). — β) Alcool acide à froid (Cas général) : Acides sulfurique, chlorhydrique et acétique. Importance du degré d'acidité. — γ) Alcool alcalin (Dudley et Starling). — δ) Alcool chaud (Chabanier). — ϵ) Alcool-éther (Bueri).

b. Le véhicule est l'eau acidulée : α) Eau froide (Best et Scott ; Piper, Allen, Murlin). — β) Eau chaude (Best et Scott ; Mattill, Piper, Kimball ; Murlin ; Clough, Allen, Murlin).

c. L'acide picrique sert d'agent d'extraction : α) Secondairement, par précipitation d'une macération aqueuse (Dodds et Dickens). — β) Primitivement (Dudley ; Baker, Dodds et Dickens).

Cas particulier des tissus végétaux. 160

- 3° SÉPARATION. 162

Élimination de l'alcool par distillation. — Substances inertes à séparer de l'extrait actif : graisses et protéines étrangères.

Principales méthodes de séparation :

a. Précipitation par l'alcool à 80° (Collip ; Dudley ; Lilly ; Péneau). — Méthode de Robertson.

b. Précipitation par les sels neutres : α) Sulfate d'ammoniaque à demi saturation (Best et Scott ; Doisy, Somogyi et Shaffer). — β) Chlorure de sodium à saturation (Mattill et Piper ; Fenger et Wilson ; Péneau).

c. Adsorption par un précipité formé au sein de la liqueur : α) Acide picrique (Sordelli et Delofeu ; Wernicke ; Dodds et Dickens). — β) Acide benzoïque (Moloney et Findlay).

d. Ajustement à une concentration ionique déterminée (Murlin).

- 4° PURIFICATION PROPREMENT DITE. 167

Principales impuretés à séparer : les protéines étrangères voisines de l'insuline, d'après Somogyi, Doisy et Shaffer.

Principales méthodes de purification :

a. Précipitation par l'alcool fort (Collip) ; ou l'alcool-éther (Best et Scott).

b. Dialyse (Piper, Allen, Murlin ; Péneau).

c. Précipitation picrique (Dudley).

d. Précipitation au point isoélectrique (Best et Scott ; Doisy, Somogyi et Shaffer).

— Électrodialyse (Locke et Hirsch).

Principaux types de préparation utilisés industriellement.	171
Méthode de Collip. — Procédé Eli Lilly. — Procédé Doisy, Somogyi et Shaffer. — Procédé Chabanier. — Procédé Dodds et Dickens.	
RECHERCHES PERSONNELLES AU SUJET DE LA PRÉPARATION DE L'INSULINE.	174
Premiers essais : 1° Extraction à l'alcool simple (A. Choay). — 2° Extraction à l'alcool acide (M. Choay).	
Emploi des méthodes classiques : Méthode de Toronto. — Méthode de Dudley (Rap- port d'une opération type). — Observations : I. Extraction d'insuline à partir du marc ; II. Entrainement d'insuline par le précipité d'albumine. — Méthode de Cha- banier. — Essais de préparation à partir des végétaux.	
III. Propriétés physico-chimiques. Nature chimique de l'insuline.	
1° CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES.	182
2° PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.	
A. Solubilités.	182
a. Solubilité dans l'eau. — b. Solubilité dans l'alcool. — c. Solvants divers : α) Solvants neutres (alcools méthylique, éthylique ; glycérine ; éther, etc.) ; — β) Sol- vants actifs (acide acétique ; phénol ; formiamide).	
B. Pouvoir rotatoire.	184
C. Dialyse. Électrodialyse.	184
D. Adsorption.	185
a. Cas de l'adsorption par les bougies filtrantes. — b. Entrainement par les précipités.	
E. Réactions de précipitation.	186
Étude spéciale — a. des sels neutres. — b. des réactifs organiques : α) alcools (méthylique, éthylique, butylique, amylique). — β) autres réactifs (acétone, pyridine, acide trichloracétique, acide picrique).	
F. Action de la chaleur.	189
Influence du milieu sur cette action.	
G. Action des rayons ultra-violets et des rayons X.	190
H. Action des acides.	190
I. Action des alcalis.	191
Cas particulier de l'ammoniaque. Travaux de Witzemann et Livhis.	
J. Action des réducteurs et des oxydants.	192
K. Action des ferments protéolytiques.	192
Inactivation par la pepsine, la trypsine, la papaine. — Inactivation ou destruction ? — Travaux d'Epstein et de ses collaborateurs.	
L. Réactions colorées.	193
Biuret ; Xanthoprotéique ; Millon ; Glyoxylique ; Pauly ; Molish.	
M. Composition élémentaire.	194
Carbone, Hydrogène, Oxygène, Soufre, Azote. Teneur en azote.	
N. Hypothèses sur la nature et la constitution de l'insuline.	194
a. L'insuline serait de la classe des protéoses. — b. L'insuline serait un polypep- tide fixé sur des produits inertes. — c. L'insuline serait un groupement pouvant s'ac- coler à diverses molécules. — Les principaux types chimiques d'insuline.	
IV. Conservation.	196
Rareté des indications classiques à ce sujet.	
EXPÉRIENCES PERSONNELLES :	
a. Produit i/92. — b. Produit i/10-13. — Conclusion.	

V. Titrage physiologique.	200
Tests d'activité proposés pour ce titrage : Équivalent glucose-insuline ou action sur la glycémie du lapin. — Étude du titrage physiologique de l'insuline d'après son action sur la glycémie du lapin.	
1° LES ÉLÉMENTS DU TITRAGE.	
A. Le réactif (Le lapin).	202
a. Choix des animaux (Poids. Sexe. Espèce). — b. Glycémie initiale. Valeurs normales et limites de ses variations. — c. Régime alimentaire.	
B. Le mode opératoire.	204
a. Lieu de l'injection. — b. Terme de la réaction : α) Syndrome hypoglycémique. Sa valeur symptomatique. — β) Chute de la glycémie. Conditions de son étude : Technique des prises de sang ; temps des prélèvements. — c. Le produit à essayer.	
2° INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS POUR UN TITRAGE EN UNITÉS.	207
L'unité physiologique internationale. — L'unité clinique internationale. — Les unités non classiques : Unité kilo-lapin. Unité Rochester. Unité Chabanier. Unité française P. S. — La formule de Macleod et Orr.	
3° CRITIQUE DE L'ÉTALONNAGE EN UNITÉS PHYSIOLOGIQUES.	210
Objections visant : I. l'effet de l'insuline sur l'animal normal ; II. la transposition des résultats de l'animal normal à l'homme diabétique. — Conclusion.	
IV. Formes pharmaceutiques.	212
1° Forme liquide : Insuline en solution. — 2° Forme solide : Insuline en poudre.	

CHAPITRE II

Chapitre pharmacodynamique.

I. Mode d'administration.

A. Voie parentérale.	215
a. Injection intra-veineuse. — b. Injection sous-cutanée. — c. Injection intramusculaire. — d. Injection intra-péritonéale. — e. Injection dans le sac scrotal. — f. Injection intra-rachidienne.	
B. Voie digestive.	217
a. Voie buccale. — b. Voie duodénale. — c. Voie rectale.	
C. Voie muqueuse ou cutanée.	220
a. Voie vaginale. — b. Voie nasale. — c. Voie intra-trachéale. — d. Voie perlinguale. — e. Voie percutanée.	

II. Action de l'insuline sur la composition du milieu intérieur et sur les échanges de matière et d'énergie.

1° LE SANG.

A. La glycémie.

a. Glycémie normale.	
a. Chute de la glycémie. 233	
I. Début. — II. Intensité. — III. Durée. — IV. Forme de la courbe représentative (3 périodes). Principaux types de courbes. — V. Facteurs influençant la chute de glycémie :	
A. Facteurs se rapportant à l'insuline : — Mode d'introduction. Dose.	
B. Facteurs se rapportant à l'animal réactif : — Poids. Valeur des réserves hydrocarbonées. Nature de l'alimentation antérieure. Glycémie initiale. Facteurs individuels. Injections antérieures.	

C. Facteurs extérieurs au produit et à l'animal : — Température. Action de certaines substances (éther, alcaloïdes, phloridzine, produits endocriniens, sels de calcium, phosphates alcalins).

Observations. 230

1. Chute de glycémie dans le sang artériel et dans le sang veineux. — 2. Chute de glycémie et teneur en sucre de divers liquides organiques.

β. *Syndrome d'hypoglycémie.*

I. Description des symptômes. 231

Observation type. Description classique de la crise convulsive. Syndrome exceptionnel de mort apparente.

II. Rapports du taux glycémique avec l'apparition des crises. 234

III. Facteurs influençant l'apparition, l'allure et la terminaison des syndromes hypoglycémiques : 236

A. Facteurs se rapportant à l'insuline : Dose, pureté du produit. — B. Facteurs se rapportant à l'animal réactif : Importance des variations individuelles. — C. Facteurs extérieurs au produit et à l'animal. Influence de la température.

IV. Disparition des symptômes par administration de sucre. 239
Importance de la nature du sucre injecté.

V. Mécanisme physiologique des symptômes hypoglycémiques. 242

Localisation bulbaire de l'action convulsivante. — Mode d'excitation des centres bulbaires.

γ. *Action de l'insuline sur différentes espèces de la série animale.* 245

I. Vertébrés à sang chaud : Le syndrome hypoglycémique chez l'homme ; — chez le chien ; — chez le chat ; — chez le mouton, chez la chèvre, chez le cheval et chez le porc ; — chez le cobaye ; — chez le rat et la souris ; — chez les oiseaux.

II. Vertébrés à sang froid : Batraciens (grenouilles et crapauds). Importance de la température. — Reptiles. — Poissons.

III. Invertébrés.

δ. *Passage en série du pouvoir hypoglycémiant d'un animal à l'autre.* 251

b. Glycémies anormales.

α. *Hyperglycémies expérimentales.*

I. Hyperglycémie par administration de sucre. 253

II. Hyperglycémies d'origine surrénale. 254

A. Hyperglycémie adrénalinique proprement dite. — B. Hyperglycémie par piqûre du plancher du 4^e ventricule (Piqûre de Cl. Bernard). — C. Hyperglycémie asphyxique — D. Hyperglycémies toxiques : a. Éther et anesthésiques généraux ; b. Morphine.

III. Hyperglycémies diverses. 257

A. Hyperglycémie caféinique. — B. Picrotoxine. — C. Phloridzine. — D. Atropine. — E. Hyperglycémie scorbutique.

IV. Action antagoniste de divers produits endocriniens sur l'action de l'insuline : 258

A. Extraits hypophysaires. — B. Extraits thyroïdiens. — C. Extraits de glande pinéale.

β. *Hyperglycémie spontanée : Hyperglycémie diabétique.*

Modalités de l'action de l'insuline sur la glycémie de l'homme diabétique ou du chien dépancréaté.

c. Équivalent glucose-insuliné. 260

α) Détermination indirecte, par l'étude de la glycosurie diabétique. — β) Détermination directe, par l'étude de l'hyperglycémie provoquée.

d. Action de l'insuline sur le sucre protéidique du sang.	264
e. Glycolyse.	264
B. Les éléments du sang autres que le glucose.	
Les éléments figurés et la coagulation.	
a. Action sur les constituants organiques.	266
α) Acide lactique. — β) Aldéhyde. — γ) Acide formique. — δ) Carbone résiduel. — ε) Graisses et lipoides (graisses neutres; acides gras; cholestérine). — ζ) Composés azotés (urée; créatinine; azote total).	
b. Action sur les constituants minéraux.	269
α) Phosphore inorganique. — β) Ions métalliques: sodium, potassium, calcium, magnésium.	
c. Action sur les gaz du sang.	271
α) Gaz carbonique. — β) Oxygène.	
d. Action sur la teneur du sang en eau.	272
e. Action sur la réserve alcaline du sang et sur la concentration en ions H (pH).	274
2° LES SUBSTANCES DE RÉSERVE ET SPÉCIALEMENT LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE ET MUSCULAIRE.	
A. Dosage du glycogène chez l'animal insuliné in vivo ou dans le foie isolé et perfusé, avec ou sans addition de glucose.	
B. Étude comparée de la teneur en sucre du sang hépatique afférent et du sang hépatique efférent, in vivo ou en circulation artificielle. — Action de l'insuline sur le sucre libre hépatique.	
3° LE MUSCLE ET LA GLYCOLYSE AU NIVEAU DU MUSCLE IN VIVO.	282
A. Étude de la composition du muscle: a. Glucose libre. — b. Glycogène et inosite. — c. Acide lactique. — d. Composés phosphorés. — e. Réaction du tissu.	
B. Étude de la disparition du sucre au niveau du muscle: a. Consommation du sucre par le cœur. — b. Consommation du sucre par les muscles squelettiques.	
4° LES ÉCHANGES GAZEUX, LE QUOTIENT RESPIRATOIRE ET LE MÉTABOLISME BASAL.	287
Les expériences de base de Kellaway et Hugues; de Lymann, Nicholls et Mac Cann; de Dixon, Eadie, Macleod et Pember. — Résultats opposés de Dudley, de Laidlaw, Trevan et Boock. Leur critique par Hawley et Murlin. — Expériences de Matton; de Lesseur; d'Olmsted et Taylor; de Cammidge; de Guy Laroche et Tacquet; d'Ambard; de Staub; de Gabbe; de Baur et Kühn; de Bornstein et Holm. — Conclusions de Hawley. — Expériences confirmatives de Burn et Dale. — Étude des tensions gazeuses au niveau des tissus (Campbell et Dudley). — Expériences sur la respiration des tissus in vitro et sur celle des animaux aquatiques.	
5° LA THERMOGÉNÈSE.	294
a. Expériences tendant à démontrer que l'insuline augmente la thermogénèse. — b. Expériences tendant à démontrer que l'insuline diminue la thermogénèse. — c. Expériences tendant à démontrer que l'insuline est sans action sur la thermogénèse.	
III. Action de l'insuline sur les différents appareils.	
1° LES REINS ET L'EXCRÉTION URINAIRE.	297
A. Tolérance du rein pour le glucose: a. L'insuline et le seuil rénal du glucose. — b. L'insuline et le sucre normal de l'urine. — c. L'insuline et la glycosurie phloridzique.	
B. L'excrétion azotée et minérale: a. Excrétion azotée. — b. Excrétion minérale: Action de l'insuline sur le phosphore inorganique urinaire.	
C. La diurèse.	
2° L'APPAREIL CIRCULATOIRE ET LA PRESSION ARTÉRIELLE.	299
Action de l'insuline sur la pression, sur le cœur isolé, sur les capillaires.	

3° LE SYSTÈME NERVEUX.	302
L'insuline et le système vago-sympathique.	
4° LES GLANDES ENDOCRINES (Pour mémoire).	304
5° LES SÉCRÉTIONS DIGESTIVES.	304
Action de l'insuline sur la formation et l'excrétion du suc gastrique, du suc pancréatique et de la bile.	
6° LES FONCTIONS DE REPRODUCTION.	305
Action de l'insuline : <i>a.</i> sur l'ovulation ; — <i>b.</i> sur la lactation.	
IV. Action de l'insuline sur l'organisme diabétique.	
1° ÉTUDE ANALYTIQUE DES ÉLÉMENTS DU SYNDROME DIABÉTIQUE ET ACTION DE L'INSULINE SUR CHACUN D'EUX.	307
A. Hyperglycémie et glycosurie. — B. Lipémie et cholestérinémie. — C. Acétonémie. Acétonurie. Acidose. — D. Glycogène hépatique et musculaire. — E. Quotient respiratoire et métabolisme basal. — F. Disparition du sucre au niveau des muscles diabétiques. — G. Excrétion azotée. — H. Excrétion phosphatée. — I. État général.	
2° EFFETS DE L'ADMINISTRATION D'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME DU DIABÉTIQUE.	313
A. Hydrates de carbone. — B. Graisses. — C. Matières protéiques.	
3° LA SURVIE DU CHIEN TOTALEMENT DÉPANCÉATÉ ET TRAITÉ PAR L'INSULINE.	316
Hypothèse d'une action toxique de l'insuline sur le foie. Possibilité d'une action favorisante sur la régénération des cellules insulaires. Observations de survies très prolongées.	
V. Action de l'insuline sur les végétaux.	318
VI. Action de l'insuline sur les micro-organismes.	319
<i>a.</i> Cultures de tissus. — <i>b.</i> Levûres. — <i>c.</i> Microbes.	
VII. Action de l'insuline sur les ferments.	320
VIII. Action de l'insuline in vitro.	320
A. Action, sur le glucose, de l'insuline seule ou en présence de pulpe d'organes.	
<i>a.</i> Glycolyse sanguine. — <i>b.</i> Propriétés optiques. — <i>c.</i> Propriétés réductrices.	
B. Insuline et produits de dégradation du glucose, in vitro : <i>a.</i> Acide lactique. — <i>b.</i> Aldéhyde acétique.	
Conclusions.	326

CHAPITRE III

Chapitre médical et thérapeutique.

I. L'insuline dans le traitement du diabète sucré.

1° INDICATIONS.	330
<i>a.</i> Coma diabétique imminent ou confirmé. — <i>b.</i> Diabète grave avec acidose et dénutrition. — <i>c.</i> Diabète moyen. — <i>d.</i> Diabète léger.	
Cas particuliers : Diabète infantile. — Complications au cours du diabète.	
Contre-indications.	333
Cas de la tuberculose chez les diabétiques. — Le diabète rénal et l'élément rénal du diabète.	
2° MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT.	
A. Traitement d'urgence.	335
<i>a.</i> Coma diabétique. — <i>b.</i> Complications chirurgicales nécessitant l'intervention d'urgence.	

B. Traitement de longue durée.

a. Période d'observation.	337
b. Institution du traitement.	338
c. Traitement d'entretien.	339

α) Posologie. — β) Mode d'administration. Fractionnement des doses. — γ) Régime alimentaire. Sa nécessité. I. Détermination des besoins énergétiques du malade. Régimes de restriction et régimes de reconstitution. II. Répartition des éléments de la ration.

d. Avenir ultérieur du traitement.	343
--	-----

Aggravation du diabète. — Amélioration du diabète. « Désinsulinisation ». — Traitement discontinu : Cure d'attaque et cures d'entretien.

Incidents et accidents au cours du traitement du diabète par l'insuline.	345
--	-----

I. Accidents locaux et cutanés. — II Accidents spécifiques : Le syndrome hypoglycémique en clinique humaine. Son diagnostic et son traitement.

3° RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR L'INSULINE.	348
--	-----

a. Résultats immédiats. — b. Résultats éloignés. Possibilité d'une régénération de la fonction pancréatique. — c. Échecs : α) Diabètes non pancréatiques. — β) Diabètes vraisemblablement pancréatiques. — Conclusion.

II. L'insuline en dehors du diabète.

1° L'INSULINE DANS LES ÉTATS ACIDOSIQUES.	354
---	-----

a. L'acidose traumatique ou infectieuse. L'état de shock. — b. Les vomissements incoercibles de la grossesse.

2° ESSAIS DE TRAITEMENT PAR L'INSULINE DE DIVERS ÉTATS ENDOCRINIENS OU DYSTROPHIQUES.	355
---	-----

a. Goitre exophtalmique. — b. Diabète insipide. — c. Applications diverses.

QUATRIÈME PARTIE**PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS****CHAPITRE I****Origine, mode de formation et de disparition
de la sécrétion interne du pancréas.**

I. LIEU DE FORMATION.	361
-------------------------------	-----

1° Localisation anatomique : le pancréas. — 2° Localisation histologique : les îlots de Langerhans.

II. AGENTS QUI INFLUENT SUR L'ACTIVITÉ ENDOCRINE DU PANCRÉAS.	363
---	-----

1° Influence du système nerveux. — 2° Influence des glandes endocrines et spécialement des capsules surrénales. — 3° Influence des actions vaso-motrices. — 4° Régulation glycémique et sécrétion interne du pancréas.

III. VOIES D'EXCRÉTION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS.	369
---	-----

Sang et lymphe.

IV. MODE DE DISPARITION DU PRODUIT DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS.	370
---	-----

Élimination, Destruction ou inactivation.

CHAPITRE II

Hypothèses sur la nature de la sécrétion interne du pancréas
et de son action.

I. OÙ PORTE L'ACTION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ?

- 1° *L'action porte-t-elle sur le rein ?* 373
- 2° *L'action porte-t-elle sur le système nerveux ?* 374
- 3° *L'action porte-t-elle sur le système endocrinien ?* 375
- 4° *L'action porte-t-elle sur le foie ?* 375

A. Expériences favorables à l'hypothèse d'une action hépatique.

a. Disparition du glycogène dans le foie diabétique ou isolé. — b. Diminution de cette perte sous l'influence des perfusats de pancréas ou des extraits pancréatiques. — c. Influence de l'insuline sur le taux du sucre libre hépatique. — d. Observations embryologiques reliant l'établissement de la fonction glycogénique du foie à l'apparition des îlots endocrines du pancréas. Travaux d'Aron.

B. Expériences montrant la nécessité de la présence du foie pour l'apparition du diabète, mais non pas pour l'action de la sécrétion interne du pancréas.

Travaux de Mann et Megath.

C. Observations histologiques sur l'activité de la cellule hépatique chez l'animal insuliné.

- 5° *L'action porte-t-elle au niveau du sang ?* 382

A. La glycolyse hématique.

a. Diminution de la glycolyse dans le sang diabétique. Expériences contradictoires. — b. Accroissement de la glycolyse dans le cas d'hyperactivité pancréatique et restitution au sang pancréatique de son pouvoir glycolytique normal par action des extraits pancréatiques. Résultats très douteux des expériences in vitro.

B. Hypothèse d'une polymérisation du glucose dans le sang.

- 6° *L'action porte-t-elle au niveau des tissus ?* 385

Étude de la glycolyse tissulaire.

A. Expériences in vivo :

a. Étude comparée de la disparition du glucose au niveau des tissus normaux et au niveau des tissus diabétiques : α) Expériences tendant à montrer une diminution de la consommation de glucose par les tissus diabétiques (Muscles squelettiques et cœur isolé). — β) Expériences tendant à montrer que le glucose disparaît de la même façon au niveau des tissus diabétiques et au niveau des tissus normaux (Muscles squelettiques et cœur isolé).

b. Action des extraits pancréatiques sur la disparition du sucre au niveau des tissus (Cœur isolé et muscles squelettiques).

B. Expériences in vitro.

II. COMMENT AGIT LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ?

Hypothèses sur son mode d'action : La théorie toxique du diabète et de la fonction antidiabérogène du pancréas. — La théorie d'une fonction du pancréas réglant le métabolisme hydrocarboné. — Processus pouvant intervenir dans le mécanisme régulateur. 393

- 1° *La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle le mouvement des réserves de glucose, sous une forme ou sous une autre ?*

A. Polymérisation en glycogène. 395

a. La sécrétion interne du pancréas agit-elle en réfrénant la formation de glucose

à partir du glycogène ? — *b.* La sécrétion interne du pancréas agit-elle en permettant la formation de glycogène à partir du glucose ? — *c.* Théories diverses. — *d.* Action de l'insuline sur la teneur totale de l'organisme en glucose et en glycogène. — Conclusion.

B. Cyclisation en inosite.	404
C. Formation de sucre protéidique.	404
D. Transformation des hydrates de carbone en matières grasses.	405

2° *La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle la consommation du glucose par les tissus ?*

La consommation du sucre par les tissus est-elle diminuée par le diabète, augmentée par les extraits pancréatiques ? Hypothèses sur la façon dont le pancréas réglerait la dégradation du glucose par les tissus.

A. Y a-t-il oxydation complète du glucose ?	407
<i>a.</i> Étude de la thermogénèse : Résultats négatifs. — <i>b.</i> Étude des échanges respiratoires : Élévation passagère du Quotient respiratoire sans augmentation de l'intensité des échanges.	

Remarques. 408

I. Sur le métabolisme total de l'organisme diabétique. — II. Sur l'influence de l'hyperventilation dans l'appréciation des échanges. — III. Sur l'importance des doses d'insuline administrées aux animaux en expérience. — IV. Sur l'insuffisance de l'augmentation des combustions pour expliquer complètement la disparition du glucose.

Hypothèse d'une influence de la sécrétion interne du pancréas sur la répartition du métabolisme entre les hydrates de carbone, les albumines et les graisses.

B. L'action porte-t-elle sur le métabolisme intermédiaire ?	411
---	-----

a. Utilisation par l'organisme diabétique de divers produits de dégradation du glucose. — *b.* Action possible de la sécrétion interne du pancréas sur la formation d'acétaldéhyde. — *c.* Application de la méthode de Thunberg à l'étude du métabolisme intermédiaire en présence d'extraits pancréatiques.

C. La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle à la fois le mouvement des réserves hydrocarbonées et la consommation du glucose par un processus initial et commun aux deux modes d'utilisation : synthèse et dégradation ?	
---	--

a. Hypothèses tendant à séparer, dans la fonction endocrine du pancréas, deux actions distinctes, l'une sur la mise en réserve ; l'autre sur la consommation (Aron, Ambard, etc.). Objections à ces hypothèses. 415

b. Hypothèses tendant à rapporter l'action pancréatique à une même modification préparatoire à la mise en réserve comme à la consommation.

α. Action de nature stéréo-chimique. 417

La théorie du glucose γ , forme nécessaire à l'utilisation. Les expériences de Winter et Smith et leur critique.

β. Action portant sur une ou plusieurs étapes du schéma d'Embden. 425

I. Hypothèse : La théorie de l'utilisation du glucose en deux phases, l'une anaérobie, l'autre oxydative, ayant pour intermédiaire le lactacidogène d'Embden. — Hypothèses anciennes sur la nécessité du passage par le stade glycogène pour l'utilisation des hydrates de carbone.

II. Observations : 1. Modifications portant sur l'acide lactique. — 2. Modifications portant sur le métabolisme du phosphore.

III. Interprétation : 1. L'action porterait sur la formation du composé hexose-phosphorique. — 2. L'action porterait sur la dissociation du composé hexose-phosphorique. — 3. L'action porterait au delà du stade acide lactique. — 4. L'action porterait sur l'ensemble du processus, une partie de l'énergie dégagée à la faveur de la réac-

tion analytique étant utilisée pas la réaction synthétique (Réaction couplée). — Travaux de Brugh et de ses collaborateurs. — Conclusion.

III. QUELLE EST LA NATURE BIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ?

A. Hypothèse d'une nature diastasique. 434

Critique de cette hypothèse.

B. Hypothèse d'une nature analogue à celle des hormones. 436

Observations qui tendent à faire de la sécrétion interne du pancréas la co-diastase nécessaire à l'utilisation du sucre par les ferments tissulaires. Généralisation dans la série des êtres vivants.

Conclusion : définition proposée pour la nature de la sécrétion interne du pancréas.

CHAPITRE SUPPLÉMENTAIRE

Relations fonctionnelles réciproques entre le pancréas endocrine et les autres glandes à sécrétion interne.

Synergies glandulaires et schéma d'Eppinger.

I. CAPSULES SURRÉNALES.

A. Expériences tendant à démontrer une action des surrénales sur la sécrétion interne du pancréas. 442

Rappel des données classiques sur les rapports des surrénales et du métabolisme hydrocarboné : L'hyperglycémie adrénalinique et son mécanisme probable.

a. Action directe de l'adrénaline sur le pancréas. — b. Action de l'adrénaline sur le chien dépancréaté. — c. Action simultanée de l'adrénaline et des extraits pancréatiques. Leur « antagonisme ». — d. Effets de la suppression fonctionnelle ou anatomique des surrénales sur le diabète du dépancréaté.

B. Expériences tendant à démontrer une action de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction surrénale. 448

a. Action des extraits pancréatiques sur les animaux décapsulés. — b. Action des extraits pancréatiques sur l'incrétion surrénale. La défense de l'organisme contre l'hypoglycémie.

Conclusion. 451

II. THYROÏDE. 451

A. Influence de la glande thyroïde sur le diabète par extirpation du pancréas.

B. Conséquences morphologiques de la suppression du pancréas sur la thyroïde et inversement.

C. Action des extraits pancréatiques sur les animaux éthyroïdés.

D. Influence des extraits thyroïdiens sur l'action des extraits pancréatiques.

E. Action de l'insuline dans les états dysthyroïdiens.

Conclusion. 454

III. PARATHYROÏDES. 455

IV. HYPOPHYSE. 455

A. Troubles de la régulation glycémique dans l'insuffisance hypophysaire morbide ou expérimentale.

B. Modifications qu'apportent à l'effet de l'insuline l'extirpation de l'hypophyse ou l'administration d'extraits hypophysaires.

V. GLANDE PINÉALE. 457

VI. GLANDES GÉNITALES. 457

Conclusion. 458

TABLES ALPHABÉTIQUES

<i>Introduction à la bibliographie..</i>	459
<i>Tableau des abréviations.</i>	463
I. Table alphabétique des auteurs.	465
II. Table alphabétique des matières.	545
Conclusions.	565
Table des chapitres.	569

AVANT-PROPOS

Dès la fin de 1922, nous étions mis au courant des premières publications du Laboratoire de Toronto. Plein d'enthousiasme pour les résultats annoncés, nous eûmes alors l'ambition de contribuer à l'étude des problèmes nouvellement posés, et les quelques expériences personnelles rapportées au cours de notre exposé sont la trace bien légère de plus vastes desseins.

Retardé par diverses circonstances, dont un deuil cruel, arrêté aussi parfois, nous devons l'avouer, par notre inexpérience des techniques opératoires, distancé finalement, et de loin, par de nombreux physiologistes français et étrangers, nous avons abandonné l'espoir de présenter un travail original.

Au début de nos recherches, et pour les orienter, nous avons pris connaissance d'un certain nombre de mémoires concernant la sécrétion interne du pancréas. Il nous vint alors à l'esprit de compléter ces lectures, de rassembler sur le sujet une documentation importante, d'en coordonner les éléments pour en faire un exposé aussi complet et surtout aussi net que possible.

Établir en quelque sorte le statut de la question de la sécrétion interne du pancréas en 1924 ne nous avait pas semblé, dès l'abord, un travail de longue haleine : il nous a pris plus de deux ans. Au cours d'innombrables séances de bibliothèque, nous avons pu lire, dans leur texte original, près de 2 000 publications en langues française, anglaise, allemande ou italienne.

Fixant arbitrairement au 1^{er} janvier 1925 la date extrême des documents à recueillir, nous avons retenu près de 1 500 publications, dont la nomenclature figure à la fin de ce volume.

La bibliographie comporte deux tables alphabétiques, l'une des

auteurs, l'autre des matières. Il sera donc facile au lecteur de se renseigner, soit sur les travaux d'un auteur donné, soit sur les publications traitant un point déterminé de la question.

La matière première étant ainsi rassemblée, nous en avons juxtaposé et lié les éléments, dans le but de rendre leur substance aussi accessible que possible au lecteur.

Après un bref chapitre historique sur les travaux qui ont préparé les voies à la notion d'une sécrétion interne du pancréas, nous exposerons la suite des faits qui aboutirent à en prouver l'existence.

Dans une autre partie, la plus importante de ce travail, nous présenterons, sous forme didactique, l'ensemble de nos connaissances, à la date du 1^{er} janvier 1925, sur les propriétés de l'insuline considérée comme représentant le produit de la sécrétion interne du pancréas.

Nous nous efforcerons enfin, dans une partie proprement physiologique, d'interpréter les données fournies par les précédents chapitres, et d'en tirer quelques conclusions, au moins provisoires, sur les modalités d'action et la nature de la fonction qui nous intéresse. L'exposé de cette dernière partie nous a été rendu très pénible par la multitude et la confusion des travaux accumulés sur le sujet.

Que le lecteur veuille bien nous excuser, si, malgré notre effort, notre texte ne réussit pas toujours à être aussi clair que nous l'aurions souhaité.

Avant d'aborder l'étude de ces multiples questions, il nous sera particulièrement agréable d'assurer ici de notre gratitude ceux dont la bienveillance et les conseils nous ont facilité la tâche et particulièrement :

Monsieur le Professeur GILBERT, qui a bien voulu patronner ce travail, et mettre à notre disposition les ressources des beaux laboratoires de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu ;

Monsieur le Professeur Agrégé BAUDOUIN, qui nous a orienté dès le début, puis guidé, éclairé de sa connaissance parfaite du sujet, qui a su redresser à l'occasion nos défaillances et nous soutenir de ses conseils ;

Monsieur le Docteur BÉNARD, dont nous avons si souvent mis à l'épreuve la compétence bienveillante sur toutes les questions d'expérimentation et de technique ;

Messieurs les Bibliothécaires des Facultés de Médecine et de

Pharmacie et de l'Institut Pasteur, qui ont facilité nos longues recherches bibliographiques.

Devant nos maîtres, et surtout devant ceux d'entre eux qui nous avaient tracé la voie vers l'expérimentation, nous nous excusons de n'avoir fourni qu'une compilation abondante sans doute, mais pauvre de faits personnels. Notre gros effort a porté sur la clarté. Puisse-t-il avoir atteint son but, en fournissant avec ce recueil de faits un instrument de travail utile au chercheur original. S'il en est ainsi, nous ne regretterons pas deux années d'un labeur souvent ingrat.



PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE HISTORIQUE

PÉRIODE ANTÉRIEURE
A LA DÉCOUVERTE DE LA SÉCRÉTION INTERNE
DU PANCRÉAS

PANCRÉAS ET DIABÈTE.

L'histoire de la sécrétion interne du pancréas forme, en quelque sorte, un chapitre de l'histoire du diabète. Elle pourrait être prise comme exemple de l'action réciproque et féconde que se prêtent la clinique et l'expérimentation. Expérimentation et clinique apparaissent, en effet, comme les degrés alternés, gravis par la science médicale pour atteindre la notion, aujourd'hui confirmée, d'une fonction endocrinienne du pancréas.

I. — LES PRÉCURSEURS

Pour être complet, nous remonterons à une époque où cliniciens et expérimentateurs ignoraient encore l'existence des sécrétions internes.

Les rapports du pancréas et du diabète ont été au moins soupçonnés depuis plusieurs siècles.

Dès 1688, BRUNNER [223] cherchant à démontrer l'identité de fonctions du pancréas et des glandes intestinales qui portent son nom, enlevait le pancréas à des chiens. Il notait leur appétit exagéré, leur soif, leur amaigrissement. Il semble d'ailleurs que les chiens opérés n'aient pas présenté de diabète grave, BRUNNER n'ayant réussi qu'une ablation partielle du pancréas : ses comptes rendus d'autopsie montrent que les animaux gardaient, après l'intervention, la partie horizontale de la glande et même son canal excréteur accessoire.

Quelques auteurs attribuent à CAWLEY [255], médecin anglais du XVIII^e siècle, le mérite d'avoir isolé le premier le sucre de l'urine d'un

diabétique. Si ce mérite paraît en réalité revenir à DOBSON, c'est bien CAWLEY qui présenta la première observation de lésions pancréatiques à l'autopsie d'un diabétique : ce malade succomba, en 1788, à un diabète à évolution rapide, sans grande polyurie, mais avec glycosurie intense, puisque deux litres donnèrent, par évaporation, 5 à 6 onces (environ 150 gr.) d'une matière ressemblant à de la mélasse. L'autopsie montra un pancréas rempli de calculs dont le volume n'excédait pas celui d'un pois. La tête du pancréas était très dure, comme squirreuse.

CAWLEY ne parut point d'ailleurs relier cette découverte d'autopsie au diabète de son malade, pas plus que BRUNNER n'avait songé au diabète lors de ses essais d'extirpation.

Dans les années qui suivirent, on note bien, de temps à autre, quelques faits de lésions pancréatiques aux autopsies de diabétiques, comme dans le cas signalé par BRIGHT [211] en 1883. Mais le premier exposé dogmatique d'une théorie pancréatique du diabète semble dû à BOUCHARDAT [203] qui écrit, en 1846, dans le Supplément de l'Annuaire de Thérapeutique : « ... l'altération du pancréas doit jouer un rôle considérable dans la production de la glycosurie. »

Cherchant à vérifier, par l'expérimentation, la réalité de son hypothèse, son élève SANDRAS et lui essayèrent d'extirper le pancréas à des chiens [203]. Malgré les conditions defectueuses de ces interventions, leurs auteurs purent noter l'amaigrissement extrême des animaux « dont la peau semblait collée aux os ».

« J'ai, dit-il, tenté avec M. SANDRAS, à plusieurs reprises, d'enlever le pancréas à des chiens. Toujours, malgré les soins les plus grands, ils ont succombé par suite de l'opération. Après ces essais infructueux, nous avons pratiqué la ligature du canal pancréatique. L'animal s'est bien rétabli. Son urine a été analysée : elle contenait, après un repas composé de pain, d'œufs et de viande, du sucre de fécule, mais elle renfermait aussi de l'albumine. Ce chien a maigri d'abord, mais il a fini par se rétablir. On l'a tué pour un autre objet et l'on a remarqué, avec surprise, que le canal pancréatique était dégagé et que le suc pancréatique coulait à nouveau dans l'intestin. »

Mais, si BOUCHARDAT avait su prévoir le rôle du pancréas dans la pathogénie du diabète, il n'avait pas soupçonné le mécanisme de leurs relations.

Il « conjure les praticiens, qui verront des malades atteints de diabète, de ne pas perdre de vue le pancréas... qui joue le rôle principal dans la digestion des féculents » ; et de ces derniers mots, il

développe le sens dans un ouvrage paru beaucoup plus tard : « De la Glycosurie ou Diabète sucré » [204].

Dans cet ouvrage [204], se trouve exposée la théorie pancréatique du diabète, suivant BOUCHARDAT. Bien qu'elle sorte en réalité des limites de notre sujet, nous nous permettrons de la rappeler brièvement parmi tant d'autres théories pathogéniques d'alors cherchant à expliquer le diabète : pour BOUCHARDAT, les aliments féculents, lorsque la fonction du pancréas deviendrait insuffisante ou viciée, seraient digérés par l'estomac. Cette digestion gastrique pathologique des féculents produirait un excès de dextrine tel, que ni le foie, ni le rein, ne pourraient arrêter le sucre de dextrine résultant de son hydrolyse.

L'appel de BOUCHARDAT, pour demander qu'on songeât au pancréas dans le diabète, ne fut entendu ni des cliniciens ni des physiologistes, et c'est un fait vraiment digne de remarque que le grand CLAUDE BERNARD lui-même ne parut pas soupçonner la fonction du pancréas dans « l'utilisation des féculents », comme on disait alors.

Tout entier à son admirable découverte de la « glycogénie animale », CL. BERNARD circonvit la question de toutes parts, mais ne la toucha nulle part. N'est-il pas l'auteur de la notion elle-même de sécrétion interne, par la démonstration du rôle du foie dans la régulation de la glycémie [137] ? La notion même de la glycémie normale [137], il avait travaillé à l'établir ; et la glycolyse [137] ne lui avait pas échappé. Des auteurs avaient soutenu, à la suite des idées de LAVOISIER, que les poumons étaient le siège de l'oxydation des aliments tissulaires : CL. BERNARD a expliqué que les phénomènes d'hyperglycémie, dans l'asphyxie, étaient dus, en réalité, à d'autres causes, comme la compression du foie par les efforts inspiratoires ou par des actions nerveuses. Il montra que la disparition normale du glucose du sang n'était pas une combustion, mais une « fermentation ».

Considérant alors le diabète, il « signale en passant deux cas d'autopsies de diabétiques dans lesquels » il a trouvé « le pancréas excessivement petit et très atrophié, sans pourtant présenter d'autres altérations que cette diminution de volume » [137 p. 418].

Bien plus, CL. BERNARD extirpa le pancréas à des chiens. C'était, à vrai dire, dans un but tout différent de la recherche de sa sécrétion interne. De nos jours où la physiologie du pancréas tient une si grande place dans la littérature médicale, la lecture du magistral « Mémoire sur le pancréas » [138] et l'examen des belles planches qu'y a jointes l'auteur ne sauraient trop se recommander, dût notre

orgueil scientifique moderne souffrir un peu devant tant de minutie dans l'observation et de rigueur dans la discussion.

CL. BERNARD cherchait à démontrer le rôle du suc pancréatique dans la digestion des matières grasses. Il en vint ainsi à étudier les « perturbations qu'éprouve la digestion de la graisse par la destruction du pancréas, chez les animaux mammifères, ou par les maladies de cet organe chez l'homme ». Il essaya l'ablation de l'organe sur le chien. Pour des raisons anatomiques que nous préciserons plus loin, comme aussi en raison des fautes d'asepsie probables à cette époque, toutes ses interventions échouèrent, et tous ses chiens dépancréatés moururent d'hémorragie ou de péritonite. Considérant alors l'extirpation du pancréas comme impossible, il s'efforça de détruire le tissu de la glande par l'injection de diverses substances et principalement de matières grasses dans le canal de Wirsung.

L'huile, l'axonge, et mieux le suif amenèrent une atrophie du pancréas avec fonte des cellules glandulaires. Les résultats paraissent d'ailleurs médiocres, car, sur 10 chiens opérés, 8 succombèrent rapidement à la péritonite. Les 2 chiens qui survécurent ne présentèrent que des troubles passagers dus à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin. L'amaigrissement des animaux et leur voracité sont aussi notés. Vers le 15^e jour, les symptômes s'amendèrent, et sur l'un des chiens, sacrifié le 23^e jour, on put voir le canal excréteur redevenu perméable et desservant une portion de glande normale cependant que le reste du pancréas était diminué de volume, aplati et atrophie.

Des injections de mercure, d'air, d'éther, de sang ne donnèrent que des échecs.

Entre les mains d'auteurs contemporains, le principe de cette technique, repris et perfectionné, devait donner des résultats importants (voir plus loin SCHIFF, HÉDON, THIROLOIX, GLEY), et la dégénérescence ainsi obtenue des cellules acineuses est à la base de la découverte de la moderne insuline.

Ces expériences, menées du point de vue exclusif de la sécrétion du suc pancréatique, ne montrèrent aucune recherche dans le sens du diabète.

Dans ses « Leçons sur la physiologie expérimentale » [137], ayant noté deux cas contemporains de lésions pancréatiques chez des malades morts de diabète consomptif, CL. BERNARD signale même la « possibilité de placer dans le pancréas la lésion du diabète », mais il ne va pas plus loin.

Nous avons pu relire les belles « Leçons sur le diabète » [140]

sans y trouver aucune allusion au rôle possible du pancréas, sinon cette modeste incidente : « On a trouvé parfois le pancréas atrophie ou cancéreux, circonstance à laquelle M. BOUCHARDAT attache une grande importance. »

Qu'on nous pardonne cette longue digression sur CL. BERNARD, qui étudia de si près le pancréas, qui sut obtenir la dégénérescence de son tissu glandulaire et ne soupçonna pas les îlots endocrines. Il fit connaître le sucre du sang et ne vit pas, si près de lui, le principal facteur de sa régulation.

Les années qui suivirent n'apportent rien à la notion de sécrétion interne du pancréas. Les cliniciens continuaient à noter des cas de lésions pancréatiques à l'autopsie de diabétiques (FRERICHS (1862), FLES et HARTSEN (1862), RECKGLINGHAUSEN (1864), cités par HÉDON dans son Mémoire sur le diabète pancréatique [576], KLEBS et MUNK (1870) [686], SEEGEN (1875) [1203], CANTANI (1876) [246].

JACCOUD [645], en 1869, exposait une théorie pancréatique du diabète, mais ne l'envisageait que comme une hypothèse ingénieuse.

PINK et HEIDENHAIN [595], dans leur Discours Inaugural de Koenigsberg, mettent hors de doute l'existence d'une glycosurie pancréatique.

SEEGEN [1203], dans son important ouvrage, se montre également favorable à cette hypothèse que BOUCHARDAT [204] rappelle en écrivant la même année un traité sur le même sujet.

LECORCHÉ [782], dont le travail fait époque, se borne à noter que la fréquence des altérations du pancréas doit jouer un rôle de premier ordre dans la pathogénie du diabète.

On peut reprocher à tous ces auteurs de n'avoir pas assez souvent cherché la glycosurie quand des troubles du pancréas étaient soupçonnés, et de n'avoir pas, d'autre part, vérifié systématiquement le pancréas dans les autopsies de leurs diabétiques.

II. — LE DIABÈTE PANCRÉATIQUE ÉTABLI COMME ENTITÉ CLINIQUE

La connaissance du diabète pancréatique, considéré comme une entité clinique, est antérieure à la notion des relations humorales par sécrétions internes. C'est à LANCEREAUX que revient l'honneur d'avoir, le premier, dégagé des faits l'existence indubitable d'une affection caractérisée cliniquement par un diabète à forme grave, à évolution

rapide avec amaigrissement considérable, et anatomiquement, par des lésions du pancréas.

Dans un mémoire présenté à l'Académie de Médecine en 1877, LANCEREAUX [749] rapporte deux observations personnelles de diabète à début brusque, à évolution rapide avec dénutrition intense et terminaison mortelle, où l'autopsie montra des lésions atrophiques du pancréas assez semblables à celles qu'obtint CL. BERNARD par injection du canal de Wirsung.

Ayant rappelé les observations analogues présentées antérieurement par différents auteurs, il n'hésite pas à conclure : « Tenant compte des caractères spéciaux du diabète dans le cas d'altération du pancréas, et prenant en considération les phénomènes observés chez les animaux après la destruction de ce même organe, nous croyons pouvoir conclure qu'il existe une relation causale entre les altérations graves du pancréas et le diabète sucré en question ».

La personnalité morbide du diabète maigre ou diabète pancréatique était établie.

La thèse de LAPIERRE [759], en 1879, expose et complète la communication de son maître LANCEREAUX. Après un historique très complet pourvu d'une abondante bibliographie, l'auteur donne, du diabète maigre, une description clinique à laquelle on ne peut guère ajouter. Une place importante est faite à l'anatomie pathologique. Dans toute une série de comptes rendus d'autopsies de malades ayant succombé au diabète du type décrit, on trouve des altérations du pancréas. LAPIERRE range sous deux chefs ces altérations : « Elles peuvent être primitives : atrophie simple portant sur le tissu glandulaire, sur la trame conjonctive », ou sur l'un et l'autre, ou secondaires à l'oblitération du canal pancréatique par un calcul ou un néoplasme.

Mais l'œuvre de LANCEREAUX, précisée en 1888 par une nouvelle communication [750], devait rester clinique. La pathogénie que donne LAPIERRE du diabète maigre nous montre en effet que rien d'autre n'est soupçonné dans le pancréas que sa sécrétion externe. Les conclusions, qui, sans doute, reflètent la pensée du maître, nous disent bien qu'il « semble y avoir abolition totale de la fonction du pancréas », mais cette fonction lui paraît purement digestive, car il n'envisage que la « suppression de la digestion pancréatique », et sa théorie n'est pas très différente de celle qu'énonçait BOUCHARDAT [204], dans son « Traité du diabète ».

« La physiologie pathologique montre que lorsque les féculents ne subissent pas l'action préalable du suc pancréatique, ils ne se trans-

forment pas dans le foie en glycogène : le sucre s'accumule alors dans le sang et s'élimine par les reins. La glycosurie passe à l'état permanent et constitue le diabète sucré ».

De cette théorie découlent naturellement les conclusions thérapeutiques : en plus des indications générales de tout diabète, il est recommandé de « suppléer à la digestion pancréatique par des digestions artificielles (pancréatine, pancréas de veau) et de nourrir les malades d'aliments dont la digestion s'opère dans l'estomac ».

Après LAPIERRE, BAUMEL [124] devait reprendre l'idée du maître et peut-être l'exagérer : pour lui, « la cause du diabète relève toujours et dans tous les cas d'une lésion pancréatique ». Toutes les formes du diabète, maigre ou gras, dépendent d'une altération du pancréas, parfois macroscopique, souvent microscopique, d'autres fois, simplement dynamique (nerveuse ou circulatoire).

En résumé, grâce à LANCEREAUX, la clinique et l'anatomie pathologique, en avance de 10 ans sur la physiologie, avaient lié au pancréas la question du diabète, ouvrant un champ fertile à de nombreux travaux.

III. — LE DIABÈTE EXPÉRIMENTAL PAR EXTIRPATION DU PANCRÉAS : LES PREMIERS ESSAIS

La période, dont nous commençons maintenant l'étude, va préciser les rapports du pancréas et du diabète, et cela, par l'expérimentation. Cette période, nous l'arrêterons à la découverte de VON MERING et MINKOWSKI. Ces deux physiologistes, après avoir pratiqué, sur des chiens, l'extirpation complète du pancréas, observèrent d'une façon constante l'apparition d'un diabète du type « maigre » ou « pancréatique ».

1. — *Les premiers essais.*

Bien des auteurs, avant eux, avaient, à vrai dire, enlevé ou essayé d'enlever le pancréas à des animaux ou, du moins, de le détruire. Aucun n'avait obtenu de troubles durables, et, pour la plupart, pas même songé à examiner l'urine. Aussi la nomenclature de leurs essais n'a-t-elle qu'un intérêt purement documentaire. Nous ne rappellerons pas les tentatives déjà signalées de BRUNNER [223] en 1682, de HALLER (XVIII^e siècle), notées par BOUCHARDAT, de BOUCHARDAT et SANDRAS [203]

en 1836, de CL. BERNARD [138] en 1856. Ces auteurs avaient tous opéré sur le chien.

BÉRARD et COLIN [134], en 1858, réussirent à enlever la presque totalité du pancréas à des chiens et aussi à des porcs. Leur essai n'apprit rien quant au diabète.

KLEBS et MUNK [686], en 1869, ayant lié le canal de Wirsung, dépancréatèrent des chiens sans obtenir non plus de glycosurie ; leur intervention était probablement incomplète.

SCHIFF [1191], en 1872, perfectionnant le procédé indiqué par CL. BERNARD, injecta de la paraffine dans le canal de Wirsung. Il obtint ainsi une atrophie du pancréas et des troubles digestifs passagers, mais pas de signes de diabète.

LANGENDORFF [755], en 1879, enleva le pancréas à des oiseaux et observa des troubles digestifs sans constater de glycosurie.

ARNOZAN et VAILLARD [70], en 1884, ayant dû pratiquer la ligature du canal de Wirsung pour étudier la sclérose du pancréas de lapin, notent expressément n'avoir pas obtenu de glycosurie.

FINKLER [438], en 1886, n'obtint pas davantage de glycosurie par l'extirpation toujours incomplète du pancréas chez le chien.

SENN [1205], en 1888, opéra sur des chiens et sur des chats. Ses essais de pancréatectomie échouèrent par shock opératoire mortel ou par gangrène du duodenum. Seul, un chien survécut 9 jours. L'auteur note que l'animal devint affamé et maigrit beaucoup. L'urine ne fut pas examinée.

MARTINOTTI [939 et 940], la même année (1888), rechercha la glycosurie sur des animaux qu'il avait dépancréatés, mais la vérification autopsique montra que l'intervention était restée incomplète.

Enfin, DE DOMINICIS [379] (1889), qui prétendit à la priorité sur VON MERING et MINKOWSKI [380, 381], réussit bien à dépancréater des chiens et à les maintenir en vie, mais il vit si peu la question du diabète expérimental qu'il se montra même opposé aux conclusions des physiologistes de Strasbourg et fut de ceux qui nièrent l'apparition du diabète comme suivant toujours et régulièrement l'ablation complète du pancréas [380 à 382].

2. — Découverte du diabète expérimental.

C'est en juin 1889 que VON MERING et MINKOWSKI [964] annoncèrent leur découverte :

« Après l'extirpation du pancréas chez le chien, il survient un

diabète qui commence quelque temps après l'opération et qui dure des semaines, sans interruption, jusqu'à la mort de l'animal.

« Outre la glycosurie, on observe la polyurie, la polydipsie, la polyphagie, puis un amaigrissement très prononcé, et une grande faiblesse, malgré une alimentation abondante.

« L'urine de chien dépancréaté et à jeun depuis 48 heures renfermait 50 à 60 grammes de sucre par litre.

« Un autre chien, de 8 kilogrammes, soumis à une alimentation exclusivement carnée, excréta, par jour, près d'un litre d'urine renfermant de 60 à 80 grammes de sucre. Après l'ingestion de glucose, le sucre de l'urine monte, temporairement, à 120 grammes par litre. La plus grande partie du sucre ingéré se retrouve dans l'urine.

« L'urine des chiens dépancréatés renferme une quantité notable d'acétone. La proportion de sucre du sang est très augmentée : dans un cas, elle s'élevait à 3/1 000, et dans un autre, à 4,6.

« Quant au glycogène des organes, il disparaît. Chez un chien diabétique depuis 4 semaines et sacrifié en pleine digestion de viande, nous n'avons pu déceler de glycogène ni dans le foie, ni dans les muscles.

« Le ganglion solaire n'est pas lésé pendant l'opération. Il faut considérer le diabète comme la conséquence directe de l'extirpation du pancréas.

« La transfusion du sang d'un chien diabétique dans la veine d'un chien sain n'est pas suivie, chez ce dernier, de glycosurie.

« Mentionnons enfin que la résorption de la graisse est troublée à un haut degré chez les chiens dépancréatés et que l'utilisation des albuminoïdes paraît aussi laisser à désirer ». (Traduction de LÉPINE, Diabète [804], p. 49 et 50.)

Des publications ultérieures précisèrent plusieurs points importants en réponse aux critiques de quelques auteurs, comme de DOMINICIS [380 et 381].

La technique d'abord avec ses modifications et ses perfectionnements successifs ; nous ne traiterons pas ici cette question, nous réservant d'en dire quelques mots au paragraphe suivant.

Puis les détails de l'observation : moment d'apparition de la glycosurie, ses modalités, ses rapports avec l'azoturie, ses variations suivant l'alimentation ; sont également notées l'hyperglycémie et la disparition du glycogène hépatique et musculaire.

Enfin, les conclusions quant à la pathogénie du diabète. Ce dernier point doit nous arrêter. Si importante que soit la découverte du

diabète expérimental par ablation du pancréas, et sans diminuer le mérite de ses auteurs, il semble bien que le mécanisme leur en ait tout d'abord échappé. Le diabète leur paraît tenir au défaut « d'une fonction spécifique du pancréas dans la nutrition générale, fonction jusqu'ici ignorée ».

C'est au physiologiste français LÉPINE que nous devons l'idée d'une fonction pancréatique endocrine, et les travaux ultérieurs de MIN-KOWSKI, notamment sa belle expérience de la greffe du pancréas sous la peau, apportèrent à cette hypothèse une confirmation décisive.

Dans un article publié dans le *Lyon Médical*, en décembre 1889, LÉPINE [791] émit le premier l'idée féconde que « le pancréas n'est pas seulement une glande déversant sa sécrétion dans l'intestin, mais une sorte de glande vasculaire sanguine ».

De cette époque date l'étude méthodique de la sécrétion interne du pancréas.

DEUXIÈME PARTIE

DIABÈTE EXPÉRIMENTAL

DÉMONSTRATION DE L'EXISTENCE D'UNE SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS*. DU DIABÈTE EXPÉRIMENTAL A L'INSULINE.

Dans la deuxième de ses 4 célèbres Leçons sur les sécrétions internes [519], le P^r GLEY fait remarquer, à juste titre, que nous devons à BROWN SÉQUARD notre actuelle conception des sécrétions internes. Avant lui, CL. BERNARD avait bien découvert la fonction glycogénique du foie, fonction endocrine, et du fait même, l'existence de sécrétions internes, « c'est-à-dire de sécrétions dont le produit, au lieu d'être déversé à l'extérieur, est transmis directement dans le sang » [137, p. 96]. Mais CL. BERNARD ne considéra ces sécrétions que comme présidant à la composition du milieu intérieur. « Elles sont généralement, dit-il, des sécrétions nutritives, qui préparent les principes immédiats destinés aux phénomènes de nutrition des éléments histologiques (glycogène, albumine, fibrine, etc...) » [139, p. 84].

En somme, pour lui, les glandes endocrines déversent dans le sang les principes qui le constituent ; mais rien ne permet de supposer qu'il ait prévu les interrelations humorales.

BROWN SÉQUARD [212], généralisant ses expériences sur le suc orchi-

* REMARQUE : La seconde partie de ce travail était déjà sous presse quand parut le très intéressant article des P^{rs} HÉDON et LAGUESSE (*Presse Médicale*, 1925, II, 1553, 25 novembre). Sous une forme condensée, les deux maîtres, si souvent cités au cours des chapitres qui vont suivre, y exposent le principe des recherches qui ont établi et prouvé l'existence d'une sécrétion interne du pancréas. Rédigé très antérieurement à la publication de cet article magistral, notre modeste exposé présente les faits suivant une méthode remarquablement parallèle. Il nous est particulièrement agréable de le noter.

tique et l'action thérapeutique exercée par les extraits d'organes, conçut nettement l'existence de principes électifs sécrétés par une glande et déversés par elle dans le sang pour aller impressionner un autre organe. « Ces produits solubles spéciaux, dit-il, pénètrent dans le sang et viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide, les autres cellules des éléments anatomiques de l'organisme. Il en résulte que les diverses cellules de l'économie sont ainsi rendues solidaires les unes des autres, et par un mécanisme autre que par des actions du système nerveux ».

Les premières publications de BROWN SÉQUARD sur ce sujet sont absolument contemporaines des expériences de VON MERING et MINKOWSKI. Aussi ne faut-il pas s'étonner que ces derniers, ainsi que nous l'avons signalé, n'aient pas tout d'abord interprété leur découverte dans ce sens.

La réalité d'une sécrétion interne du pancréas fut envisagée, pour la première fois, répétons-le, par LÉPINE [791], à la fin de 1889.

Ajoutons que BROWN SÉQUARD en contesta formellement l'existence (d'après LÉPINE [806], p. 131).

Comment cette réalité fut-elle démontrée ?

Nous consacrerons à cette démonstration la suite de ce travail, insistant d'ailleurs de façon fort inégale sur ses différents points, diversement approfondis par les auteurs, et, de plus, inégalement difficiles à déterminer.

Pour prouver l'existence d'une sécrétion interne dans un organe, deux méthodes principales peuvent être d'abord mises en œuvre :

La première consiste à enlever l'organe et à noter quelles sont les conséquences de cette ablation, quels sont les déficits qu'elle détermine. L'observation clinique est une forme de cette méthode, la lésion dont on étudie les effets se produisant spontanément.

La deuxième consiste dans l'observation des phénomènes physiologiques que produisent les extraits de l'organe en question. Elle prête d'ailleurs à de nombreuses critiques, dont la discussion dépasserait de beaucoup le cadre de notre sujet.

Pour affirmer l'existence d'une sécrétion interne dans une glande, la seule méthode rigoureusement logique est l'étude du sang efférent. On ne saurait trop, avec le P^r GLEY [519], insister sur ce point. Aussi, le même physiologiste propose-t-il, pour reconnaître sûrement le caractère endocrinien d'une glande et aussi, pour découvrir son rôle, le « criterium des 3 conditions » [519, p. 28 et ss.] :

1. — *Condition histologique.* — « Les glandes sans conduit

excréteur sont pénétrées par de nombreux vaisseaux sanguins et leurs éléments cellulaires sont ordonnés par rapport aux vaisseaux efférents ».

2. — *Condition chimique.* — « On doit pouvoir déceler chimiquement dans le sang veineux de ces organes un produit spécifique ».

3. — *Condition physiologique.* — « Le sang veineux de ces organes doit posséder des propriétés physiologiques qui se manifestent quand on l'injecte en quantité suffisante à un autre animal ».

Toutes ces méthodes ont été employées pour démontrer et étudier la sécrétion interne du pancréas. Nous les exposerons dans l'ordre suivant qui, tout en restant assez logique, correspondra sensiblement à l'ordre chronologique des travaux.

I. ÉTUDE DES EFFETS DE L'ABLATION EXPÉRIMENTALE DU PANCRÉAS (DIABÈTE ARTIFICIEL. DÉMONSTRATION PHYSIOLOGIQUE DE LA FONCTION VASCULAIRE SANGUINE DU PANCRÉAS). — Le point de départ des travaux sur le rôle endocrine du pancréas fut, nous l'avons vu plus haut, la découverte du diabète artificiel par extirpation de la glande. L'observation des effets de la pancréatectomie a continué à susciter de nombreux travaux qui occupent, de façon prépondérante, la période qui s'étend de 1889 à 1900.

La technique, modifiée dans son principe et surtout dans ses modalités, par des expérimentateurs tels que MINKOWSKI, HÉDON, LÉPINE, GLEY, THIROLOIX, DE MEYER, et bien d'autres, confirma de façon indubitable l'existence de la sécrétion interne du pancréas. Elle n'a d'ailleurs pas dit son dernier mot. Elle a permis l'étude des plus modernes extraits pancréatiques, dont elle constitue même le meilleur test d'efficacité.

Logiquement, les deux questions se tiennent, et dès qu'on sut pratiquer l'exérèse du pancréas, on s'efforça d'en prévenir les effets au moyen d'extraits pancréatiques. Comme les essais tentés dans cette voie demeurèrent longtemps stériles ou à peu près, nous ne les présenterons qu'après avoir jeté un coup d'œil sur la période suivante qu'on pourrait appeler l'époque histologique de la question.

II. DÉMONSTRATION HISTOLOGIQUE ET LOCALISATION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS. — Le terme d'« Ilots de LANGERHANS », passé dans

le langage commun, est dû à la trop grande modestie de l'histologiste français qui en découvrit la valeur. C'est à LAGUESSE, en effet, que doit être attribuée la découverte du tissu endocrinien du pancréas. La description, très incomplète d'ailleurs, de LANGERHANS n'est suivie d'aucune hypothèse sur la valeur des « Zellhäufchen ». Au contraire, dès sa première note, LAGUESSE attribue aux îlots de Langerhans ou « îlots endocrines », — ainsi les nomme-t-il, la sécrétion interne du pancréas. On doit à cet auteur la presque totalité des travaux importants sur cette question, ranimée de 1899 à 1910 environ, par la querelle un peu stérile de l'histogénèse du tissu langerhansien, et tout récemment par la confirmation physiologique donnée par MACLEOD de cette localisation : des extraits pancréatiques, particulièrement actifs sur la glycémie, ont été préparés à partir du tissu insulaire pur de certains poissons.

III. RECHERCHE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS DANS LE SANG EFFÉRENT. — Là encore, il pourrait paraître logique d'étudier d'abord les essais d'extraction de la sécrétion interne à partir du pancréas, d'autant que ces essais se poursuivirent, avec plus ou moins de succès, depuis la notion de diabète pancréatique jusqu'à la période contemporaine.

Cependant, avant de traiter cette question des extraits pancréatiques, qui constituera la partie la plus importante de ce travail, nous préférons grouper, en un court chapitre, les quelques essais ayant eu pour objet la recherche, dans le sang efférent du pancréas, des propriétés physiologiques de la sécrétion interne à défaut de son identification chimique jusqu'ici impossible, et pour longtemps peut-être encore. Ces travaux, d'un intérêt démonstratif capital, commencent dès 1890, avec la recherche par LÉPINE, dans la lymphe pancréatique, d'un ferment destructeur du glucose, et s'étend jusqu'à la période contemporaine, avec les expériences de perfusion de MURLIN et KRAMER.

IV. RECHERCHE D'EXTRAITS PANCRÉATIQUES ACTIFS SUR LE DIABÈTE. ESSAIS D'ISOLEMENT DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS. L'INSULINE. — Dès la conception d'un diabète pancréatique, les cliniciens, avant les physiologistes, tentèrent d'instaurer une opothérapie pancréatique antidiabétique. La découverte du diabète expérimental encouragea les auteurs à chercher dans cette voie. Et les essais se succédèrent de plus en plus nombreux, serrant le problème de plus en plus près,

jusqu'à ces toutes dernières années, où, coup sur coup, plusieurs auteurs purent présenter des préparations d'une activité antidiabétique manifeste.

Dans son ouvrage sur les sécrétions internes, le physiologiste anglais, SCHÄFER, ne doutant pas qu'on ne puisse incessamment isoler du pancréas son principe endocrinien, l'avait nommé par avance « Insuline ».

En tant qu'individu chimique défini, ce corps n'est pas encore connu. Du moins a-t-on nommé ainsi le plus actif des extraits pancréatiques qu'ont pu préparer différents auteurs, inégalement servis par les moyens matériels et par les circonstances, ceci soit dit sans vouloir diminuer en rien le mérite des travailleurs de Toronto, dont nous pourrons admirer plus loin l'esprit de méthode et de coordination dans la recherche.

CHAPITRE PREMIER

DIABÈTE ARTIFICIEL PAR EXTIRPATION DU PANCRÉAS DÉMONSTRATION PHYSIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

I. — LE FAIT

Il résulte de l'observation publiée le 8 juin 1889 par VON MERING et MINKOWSKI [964] : « Après l'extirpation du pancréas chez le chien, il survient un diabète sucré, qui commence quelque temps après l'opération et qui dure des semaines, sans interruption, jusqu'à la mort de l'animal ».

Nous avons donné plus haut le texte complet de la note entière, traduite par LÉPINE [804, p. 49].

A la fin de la même année, VON MERING et MINKOWSKI présentèrent leurs observations au 62^e Congrès allemand de médecine de Heidelberg, et le texte publié en janvier 1890, dans les *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, en donne le détail et les conclusions [965].

Dès cette date, presque tous les faits essentiels du diabète par pancréatectomie étaient notés avec précision. Voici, en résumé, les résultats constatés :

Glycosurie. — Les chiens deviennent constamment diabétiques après l'opération : ils présentent, non pas une glycosurie passagère, mais un diabète sucré analogue à la forme la plus grave du diabète humain. L'apparition du sucre est notée 4 à 6 heures après l'opération. Nette en 24 heures, la glycosurie atteint son maximum au bout de 3 à 6 jours. Le sucre émis est du glucose (concordance des dosages chimique et polarimétrique).

Influence du régime. — Le jeûne n'arrive à faire disparaître la glycosurie qu'au 7^e jour d'abstinence. Elle est augmentée par un régime abondant. On retrouve dans l'urine la totalité du sucre fourni à l'animal dépancréaté.

Acidose. — L'urine présente de l'acétone, de l'acide acétylacétique, de l'acide oxybutyrique.

Hyperglycémie. — Elle atteint 0^{sr},36 pour 100 au 6^e jour.

Autres signes. — Il y a disparition complète du glycogène hépatique et musculaire.

Signes cliniques. — Ce sont ceux du diabète grave : polyphagie, polydipsie, polyurie, amaigrissement, asthénie.

Aux symptômes diabétiques s'ajoutent les signes d'une insuffisance pancréatique externe : la viande, l'amidon et les graisses se retrouvent dans les selles, peu ou pas digérés.

Après la mort, qui suit régulièrement le diabète, on put vérifier que l'extirpation était bien totale.

Les auteurs ne s'en sont pas tenus là. Pour ne pouvoir attribuer le diabète au traumatisme opératoire, ils ont répété les temps de l'opération, mais sans enlever le pancréas ; ils ont isolé le pancréas du duodénum ; ils ont lié les canaux excréteurs : le diabète n'est pas apparu. Ils ont noté, dans ce dernier cas, l'atrophie profonde de la glande au bout de 6 semaines, confirmant ainsi les travaux antérieurs. Il s'agit donc bien de la suppression d'une fonction du pancréas.

Ils ont été plus loin : essayant de localiser la fonction, ils ont, si l'on peut dire, extirpé le pancréas par fractions, enlevant tantôt la portion externe, splénique, tantôt la portion moyenne, tantôt la portion interne, duodénale, prenant séparément la partie adhérente et la partie libre. Le diabète ne s'est pas développé, même après atrophie des portions isolées de leur canal excréteur. Il apparut quand, dans un deuxième temps, on enleva la partie de la glande laissée en place.

Tels sont les faits.

II. — INTERPRÉTATION

Dans leur première note, VON MERING et MINKOWSKI ne semblent pas avoir conclu quant à la nature d'une fonction pancréatique non-

velle. Le mémoire de février 1890, ci-dessus résumé, après avoir précisé l'origine véritablement pancréatique et non pas traumatique du diabète, en aborde la pathogénie :

Le diabète ne doit pas être attribué à l'absence du suc pancréatique dans l'intestin, puisqu'il se produit même si l'animal est à jeun, l'intestin vide. Il s'agit d'une transformation dans l'intimité de l'organisme, d'où 2 hypothèses :

1° Le pancréas fait disparaître un ferment ou un poison diabétogène ;

2° Le pancréas possède une fonction nécessaire pour l'utilisation du sucre dans l'organisme ; l'absence de cette fonction cause le diabète.

Les auteurs adoptent cette deuxième hypothèse. De si près qu'ils aient serré la question, on ne trouve cependant pas, dans leur travail, l'exposé d'une idée précise sur la façon dont le pancréas exercerait cette fonction nouvelle.

Comme nous l'avons noté dans un chapitre précédent, c'est LÉPINE qui, dans un article du *Lyon Médical* [791] antérieur à la publication du mémoire ci-dessus, imagine que le pancréas « ne serait pas seulement une glande déversant son suc dans l'intestin, mais une sorte de glande vasculaire sanguine....., cédant à ses veines, qui sont une portion des racines de la veine porte, le ferment nécessaire au foie. La destruction des sept huitièmes du pancréas ne mettrait pas un obstacle absolu à la fonction vasculaire sanguine de cet organe ; la destruction totale empêcherait l'élaboration du sucre hépatique ».

III. — DÉMONSTRATION

La démonstration de cette fonction endocrine du pancréas devait suivre de près.

Dès février 1892, MINKOWSKI [975] rapporte l'expérience capitale de la greffe ou plutôt de la marcotte pancréatique : « J'ai réussi, chez plusieurs chiens, à transplanter un morceau de pancréas hors de la cavité abdominale, et, par là, à empêcher l'apparition du diabète après l'ablation de la partie de la glande restant dans l'abdomen. De plus, lorsque le fragment inséré sous la peau fut enlevé, la glycosurie apparut dans toute son intensité ».

Reconnaissant que son travail original n'avait, sur ces fonctions, donné « que des indications », MINKOWSKI ajoute : « M. LÉPINE de

Lyon s'est employé avec ardeur à combler depuis cette lacune de notre travail. Notre découverte permettait deux hypothèses :

« 1° Disparition locale du glucose, ce qu'infirmait la faible circulation du pancréas, surtout dans l'expérience de la greffe, et l'expérience de VON PAL, qui dose le glucose dans les sangs pancréatiques afférent et efférent et n'y trouve pas de différence ;

« 2° Abandon par le pancréas au sang d'une substance qui permette la décomposition du sucre. Ce corps nous apparaît comme un ferment. S'il n'était pas allé plus loin, M. Lépine n'aurait que paraphrasé nos conclusions ».

Suit la discussion de la théorie de LÉPINE sur le ferment glycolytique. Nous retrouverons plus loin l'exposé et la critique de cette théorie.

Pour MINKOWSKI, la décomposition du sucre n'a pas lieu dans le sang, mais dans les tissus, peut-être dans les muscles, où le sucre est utilisé comme source d'énergie directe ou indirecte. En résumé, dès cette époque, la sécrétion interne du pancréas est établie et l'expérience de la greffe pancréatique de MINKOWSKI en est une démonstration évidente.

IV. — DÉTAIL DES FAITS ET DISCUSSION

A. — Méthodes de suppression de la fonction pancréatique :

Pour supprimer la fonction pancréatique, les auteurs ont employé, soit l'exérèse chirurgicale, totale ou partielle, soit la suppression lente par sclérose, soit l'exérèse combinée à la sclérose.

Les techniques en ont été étudiées surtout chez le chien. Sans nous attarder aux détails opératoires, nous ne noterons ici que les points principaux.

Rappelons que le pancréas de chien comprend deux parties qu'on a pu comparer aux branches d'une équerre :

— « Une portion horizontale, composée, comme chez l'homme, de la tête adhérente au duodénum et d'un segment gastro-splénique, dont l'extrémité (queue) s'avance jusqu'à la rate, en présentant des rapports intimes avec les vaisseaux spléniques.

— « Une portion verticale ou descendante, qui se détache de la tête de la glande et s'avance plus ou moins bas entre les feuillets du mésentère en s'écartant de l'intestin » (HÉDON [576, p. 12]).

C'est à l'union de ces deux portions que les opérateurs rencontrent les plus grandes difficultés, en raison de la proximité immédiate du duodénum et des connexions vasculaires.

Le schéma ci-joint, emprunté à HÉDON [576, p. 13], nous dispensera de plus amples détails. Nous ne pouvons pas ne pas rappeler aussi les planches superbes de CL. BERNARD [138] sur l'anatomie du pancréas de chien.

Nous prendrons, pour type de description, la série des travaux de MINKOWSKI, les autres auteurs n'ayant fait que modifier plus ou moins ses techniques, réserve faite des méthodes non chirurgicales de destruction du pancréas par sclérose.

a. — Les méthodes de Minkowski. — 1. — Extirpation totale.
MINKOWSKI employa d'abord [965] la méthode précédemment décrite par MARTINOTTI [939-940], mais en ayant soin de pratiquer une ablation totale. Il signale la difficulté de séparer le pancréas de l'angle du duodénum, sans léser celui-ci. Au contraire, la portion splénique et, d'autre part, la portion verticale, se séparent assez facilement. Il indique les principales causes d'échec, à savoir : l'hémostase incomplète, la péritonite et la nécrose du duodénum. Cette dernière peut tenir soit au traumatisme, soit à l'ischémie par des ligatures intempestives. Avec l'asepsie rigoureuse (MINKOWSKI dit encore : « l'antiseptie »), l'hémostase est donc le point le plus important pour la réussite de l'opération. L'état diabétique de l'animal le rend en effet particulièrement sensible aux infections.

Nous verrons plus loin comment cette difficulté a pu être tournée.

Parmi les complications opératoires possibles, MINKOWSKI et, après lui, beaucoup d'autres, signalent l'éventration. Et plusieurs rapportent leur déception d'avoir trouvé un beau matin le chien en observation jouant avec ses anses intestinales.

2. — Extirpation partielle. — Les extirpations partielles qui n'avaient rien donné avant MINKOWSKI, ont été reprises par lui. D'abord du point de vue topographique qualitatif [965]. C'est ainsi qu'il enleva la portion gastrosplénique et une partie de la portion verticale, l'extrémité inférieure de cette dernière, isolée de tout canal excréteur, restant seule en place. Sur deux autres chiens, il enleva la portion centrale, laissant les deux extrémités splénique et inférieure.

La dégénérescence scléreuse des portions de pancréas séparées de leurs canaux excréteurs est notée.

Si le fragment laissé en place est trop petit ou trop mal irrigué, il s'établit un diabète progressif à mesure que dégénère le fragment. Cette forme progressive du diabète artificiel porte ordinairement le nom de diabète de SANDMEYER, qui reprit plus tard ce procédé et se l'attribua. Dans tous les cas, l'ablation de la portion laissée en place détermina l'apparition du diabète grave comme à l'ordinaire.

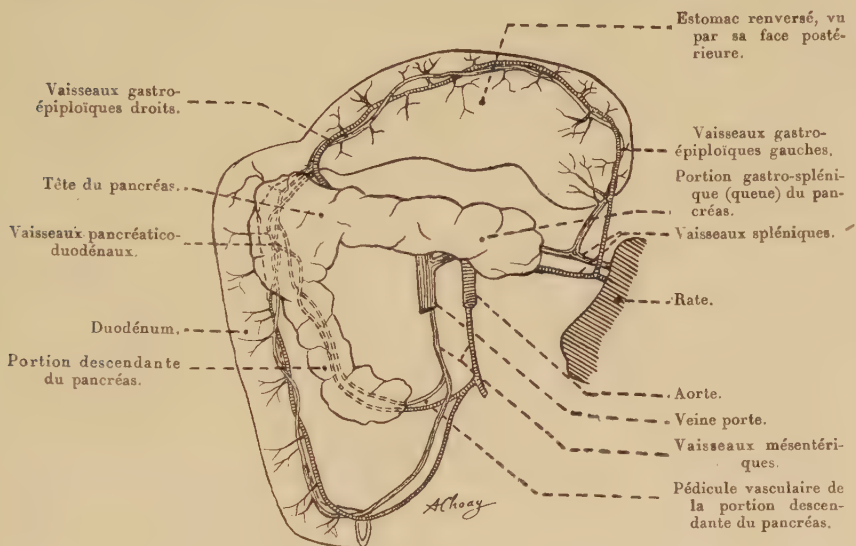


FIG. 1 (D'après Hédon [576], p. 13).

Schéma indiquant les rapports et la vascularisation du pancréas chez le chien.

MINKOWSKI chercha ensuite à préciser la quantité de pancréas nécessaire pour empêcher l'apparition du diabète [974]. Les chiffres sont naturellement variables suivant la valeur fonctionnelle du fragment laissé en place. Tel fragment qui permettait à l'animal de rester aglycosurique pourra s'atrophier au bout de quelques jours par insuffisance de vascularisation et le diabète apparaîtra comme à l'ordinaire. Ainsi fut-il pour deux expériences où le fragment laissé représentait environ le $1/15$ de la masse et n'empêcha pas le diabète de s'établir.

Dans d'autres cas, le diabète n'apparut pas, bien que moins de $1/5$ du pancréas eût été laissé en place. Les auteurs s'accordent actuellement pour estimer de $1/8$ à $1/10$ la fraction de pancréas nécessaire pour que le diabète artificiel n'apparaisse pas.

Notons enfin que, dans un cas, l'extirpation partielle réussit à provoquer un diabète analogue à la forme légère du diabète humain. Sur un chien de 12 kilogrammes, on avait enlevé un morceau de pancréas de 32 centimètres de long (31 gr.) et laissé en place, sur 3 centimètres, la partie externe de la portion caudale. Pendant 5 jours, l'animal ne présenta pas de glycosurie, même nourri de viande et de lait. Un régime abondamment hydrocarboné détermina la glycosurie. Sur 20 grammes de glucose ingérés, on en retrouva 7 dans l'urine. Le régime carné fit disparaître la glycosurie que le sucre de canne fit réapparaître. On réalisa ainsi une atteinte de la fonction spécifique dont le déficit total, après extirpation complète, amène le diabète grave. En raison de la facile cicatrisation d'une extirpation incomplète, l'auteur propose l'opération en deux temps, laissant, dans le premier une portion suffisante de la partie caudale, qu'une seconde opération, beaucoup moins traumatisante, enlève facilement.

3. — *Transplantation du pancréas.* — C'est à la fin de 1891 [975] qu'eurent lieu les premières expériences de « greffe » pancréatique. Dans le but de prouver que le diabète tenait bien à la suppression d'une fonction du pancréas, même privé de ses connexions normales, il tenta et « réussit, chez plusieurs chiens, à transplanter un morceau de pancréas hors de la cavité abdominale, et, par là, à empêcher l'apparition du diabète après ablation de la partie de la glande restant dans l'abdomen. De plus, lorsque le fragment de pancréas inséré sous la peau fut enlevé, la glycosurie apparut dans toute son intensité ».

Les greffes véritables ne pouvant rien donner en raison de la rapidité d'autolyse du tissu pancréatique (Voir plus loin MARTINOTTI), la technique suivante fut suivie : Le pancréas, comme pour une extirpation totale, est entièrement isolé de la rate et du duodénum ; seule, la portion verticale garde le pédicule vasculaire qui irrigue son extrémité. On résèque alors le pancréas à l'exception du fragment extrême de la portion verticale. Puis, l'hémostase étant aussi soignée qu'à l'ordinaire, on referme la cavité abdominale, plan par plan, en ayant soin d'extérioriser la tranche de section du pancréas ou de la drainer de quelque façon : la sécrétion du suc pancréatique continue, en effet, assez longtemps pour pouvoir former des abcès qui nuisent à la survivance du transplant. Au bout d'un certain temps, suffisant pour être assuré de l'indépendance du transplant vis-à-vis de la cavité abdominale et des viscères, on peut sectionner entre 2 ligatures le

pédicule vasculaire de la marcotte, qui devient alors une véritable greffe, irriguée par les vaisseaux localement néo-formés.

Cette méthode de greffe, ou plus exactement, comme le dit HÉDON, de « marcotte », n'a pas qu'un intérêt théorique. L'extirpation totale du pancréas, en un temps, rendant le chien diabétique d'emblée, l'expose à toutes les complications septiques du diabète, d'où nombreux échecs ; avec la greffe, au contraire, on peut attendre la cicatrisation complète et facile, l'animal restant sain, puis déterminer à coup sûr le diabète, sans traumatisme, en énucléant la greffe sous-cutanée par une intervention insignifiante qui ne nécessite même pas l'anesthésie.

EXTIRPATION DU PANCRÉAS CHEZ D'AUTRES ANIMAUX QUE LE CHIEN.

Mammifères. — MINKOWSKI tenta également l'ablation du pancréas chez des animaux d'autres espèces [975 et 976]. Il faut bien dire qu'il ne réussit régulièrement sur aucune aussi bien que sur le chien.

Chez le chat, l'opération est assez difficile en raison des dispositions anatomiques particulières (Voir plus loin ALLEN).

De même chez le porc et chez le mouton (DE DOMINICIS [381], où le pancréas adhère fortement aux vaisseaux porte qu'il est bien difficile de ne pas léser au cours de l'opération.

Chez le lapin, le caractère diffus, arborescent de l'organe le rend impossible à supprimer chirurgicalement. HARLEY [552] a détruit méthodiquement, au galvanocautère, le pancréas de 4 lapins dont deux survécurent, jusqu'à 61 jours pour l'un d'eux ; la glycosurie ne fut d'ailleurs que temporaire.

Chez le singe, l'extirpation totale du pancréas a été réussie par HÉDON [576, p. 21].

Oiseaux. — Chez les oiseaux, l'extirpation du pancréas est difficile à réaliser sans entraîner en même temps l'extirpation du foie.

Avant MINKOWSKI, LANGENDORFF [755] avait enlevé ces deux viscères à des oiseaux pour étudier les troubles digestifs ainsi provoqués.

MINKOWSKI [976] réussit l'extirpation totale du pancréas chez 3 pigeons et 2 canards. Ayant séparé l'intestin par ligature au-dessus du cloaque, pour étudier l'urine pure, il ne put observer de glycosurie.

WEINTRAUD [1327] opéra des canards. 15 survécurent sur 19 opérés. La glycosurie n'apparut que chez 4 d'entre eux. L'hyperglycémie ne put être affirmée avec certitude.

Par contre, des oiseaux carnivores (faucon et busards), dépancréatisés par le même auteur, présentèrent une glycosurie persistante et mortelle.

KAUSCH [679] pratiqua de nombreuses pancréatectomies sur des oies et sur des canards. La glycosurie fut rarement observée (6 cas sur 76), n'apparaissant ordinairement qu'après un régime très amylicé. Mais l'hyperglycémie se montra fréquemment, atteignant des chiffres comparables à ceux observés chez le chien dépancréaté.

LOMBROSO [856] enleva le pancréas à des pigeons et n'obtint pas de glycosurie. Il semble d'ailleurs que l'exérèse n'ait pas été absolument totale.

Reptiles. — L'extirpation du pancréas a été tentée par ALDEHOFF [25] sur des tortues : 9 sur 12 devinrent diabétiques.

FRÖLICH et POLLAK [472 et 473], ainsi que NISHI [1023], ont également donné des techniques d'opération sur la tortue.

Batraciens. — Chez les batraciens, l'animal de choix est la grenouille. ALDEHOFF [25], comme pour la tortue, donne une technique détaillée de la pancréatectomie chez cet animal. Sur 10 animaux opérés, 8 présentèrent de la glycosurie.

MINKOWSKI [975] fut moins heureux et ne réussit pas à obtenir le diabète pancréatique chez la grenouille.

MARCUSE [933] montra, pour la réussite de l'expérience, l'importance de l'origine des animaux, de leur régime, de la saison et de la technique suivie. Tenant compte de ces observations, il obtint des résultats assez constants : 12 grenouilles dépancréatées sur 19 présentèrent de la glycosurie et survécurent, à jeun, 5 à 6 jours en moyenne. Des survies plus courtes furent observées chez des grenouilles ayant subi l'ablation simultanée du foie et celle du pancréas.

VELICH [1301] a réussi également à rendre des grenouilles glycosuriques par extirpation du pancréas.

L'extirpation du pancréas chez la grenouille a été reprise plus tard avec succès par PFLÜGER [1098, p. 286], qui donne de son mode opératoire une description minutieuse, précisant même son mode de récolte de l'urine au moyen de petits sacs de caoutchouc fixés sur le train postérieur des animaux. Sur ces mêmes animaux, des essais de transplantation de fragments pancréatiques sous la peau du dos ou dans les sacs lymphatiques échouèrent.

LESCHKE [824], élève de PFLÜGER, confirma les succès opératoires de

sa méthode. Depuis lors, de nombreux auteurs ont pratiqué l'extirpation du pancréas chez la grenouille. Citons parmi eux LESSER [828] et, plus récemment, PARNAS [1058], BUROW [233], AHLGREN [22] et SIMONNET [1219].

Poissons. — CAPPARELLI [249] a dépancréaté des anguilles, qui survécurent 7 à 12 jours et dont quelques-unes présentèrent de la glycosurie. HÉDON [576] a noté une expérience analogue.

b. — Modifications aux méthodes de Minkowski et méthodes nouvelles. — Une controverse avec demande de priorité de l'auteur italien DE DOMINICIS [380 et 381] est tombée, à juste titre, dans l'oubli. En effet, les résultats inconstants qu'annonce l'auteur semblent prouver que, dans un certain nombre de cas, l'extirpation du pancréas ne fut pas complète. En tout cas, c'est seulement après la publication de VON MERING et MINKOWSKI que DE DOMINICIS porta son attention sur le diabète des animaux opérés, critiquant même l'hypothèse d'un rapport entre l'absence du pancréas et la glycosurie [381 et 382]. C'est donc à VON MERING et MINKOWSKI qu'appartient, sans conteste, le mérite de cette découverte capitale.

Les expériences de MINKOWSKI ont été reprises par un très grand nombre d'auteurs, et les citer toutes serait impossible, surtout de nos jours où l'extirpation du pancréas chez les chiens est devenue une opération presque industrielle pour le titrage physiologique des extraits pancréatiques.

Parmi les travaux étrangers contemporains des premières expériences de Strasbourg, nous citerons :

α. — Comme travaux *italiens*, et après ceux de DE DOMINICIS [379 à 382], ceux de REALE [1132], qui obtint des résultats comparables à ceux de VON MERING et MINKOWSKI, mais chez une partie seulement des chiens opérés, de DE RENZI et REALE [1141], de CAPPARELLI [247 à 249] qui préconise une technique par énucléation, sans ligature, de VANNI [1299], et, beaucoup plus tard, de LOMBROSO [848, 849, 852, 858, 860, 861] et de son école ;

β. — En *Angleterre*, ceux de HARLEY [552], dont les résultats opératoires sont bien médiocres ;

γ. — En *Allemagne*, ceux de SEELIG [1204], dont une observation montre un diabète d'abord bénin et alimentaire se transformant pro-

gressivement en diabète continu et grave, aboutissant à la mort au bout de 7 mois (Type « SANDMEYER »); de SCHABAD [1187], de RUMBOLD [1166], parallèles à ceux de MINKOWSKI.

En dehors de ceux de MINKOWSKI, les travaux allemands les plus importants sur la question sont ceux de SANDMEYER [1176-1177], qui s'attacha surtout à reproduire de son mieux le diabète humain au moyen d'extirpations partielles avec dégénérescence progressive du fragment conservé. Nous l'avons signalé plus haut à propos des extirpations partielles de MINKOWSKI.

Les travaux de PFLÜGER [1095 à 1098] et de son opérateur O. WIRTZEL [1364] ne firent que reprendre les techniques précédentes avec un soin particulier apporté à leur exécution, menée comme une opération de chirurgie humaine avec la plus rigoureuse aseptie.

CONHEIM [316], dans un travail très ultérieur (1906), mentionne une amélioration technique que lui aurait enseignée son maître PAVLOW : Le pancréas est énucléé avec les doigts, et le duodénum, ainsi dépouillé, est enveloppé de mésentère, et par cet artifice, préservé de la nécrose.

§. — *Travaux français.* — Nous étudierons avec quelques détails les travaux français, dont les plus importants sont ceux des auteurs suivants :

LÉPINE : Dès la publication du premier travail des physiologistes de Strasbourg, R. LÉPINE se mit au travail pour confirmer leur œuvre. Dès octobre 1889, il présenta à la Société des Sciences médicales de Lyon [789 et 790] 4 chiens dépancréatés dont l'observation confirmait la publication de VON MERING et MINKOWSKI. L'un des animaux mourut de gangrène du duodénum ; un autre, incomplètement dépancréaté, ne devint diabétique qu'après un repas hydrocarboné.

Au cours des travaux qui ont occupé toute sa vie, et qui portèrent presque exclusivement sur le sucre du sang et sur la glycolyse, LÉPINE pratiqua un nombre considérable d'extirpations du pancréas (plus de 200), totales ou partielles, en un ou plusieurs temps, avec ou sans greffe sous-cutanée. Opérateur adroit et modeste, il ne semble pas avoir beaucoup insisté sur les techniques suivies. Portant surtout son attention sur les premières heures du diabète pancréatique, il ne s'est pas attaché à la survie des animaux qui ne dépasse guère 48 heures.

ARTHAUD et BUTTE [80] présentèrent, au début de 1890, une note

à la Société de Biologie, portant confirmation expérimentale des résultats de MINKOWSKI et de LÉPINE.

HÉDON fut également un des premiers à confirmer les travaux de VON MERING et MINKOWSKI. Sa première publication [560] sur ce sujet date d'octobre 1890, et depuis 35 ans, le physiologiste de Montpellier n'a cessé de perfectionner ses techniques, s'appuyant sur une expérience considérable, puisque, en 1898, il signale déjà plus de 100 pancréatectomies réussies sur 260 tentées [576].

Les modes opératoires sont décrits dans un mémoire paru en 1898 : « Diabète Pancréatique » [576]. Pour éviter les difficultés de l'hémostase, HÉDON reprend une idée de CL. BERNARD, tentée à nouveau par SCHIFF [1191]. Injectant de la paraffine dans le canal de Wirsung, il provoque la sclérose du tissu acineux, ce qui permet une dissection moins sanglante que celle de l'organe normal bien irrigué. L'opération se fait en deux temps :

1° Le canal de Wirsung, injecté à la paraffine, est lié ; on enlève la portion verticale, mobile, du pancréas.

2° 8 à 15 jours après, on enlève facilement la portion caudale, en évitant de blesser la rate.

HÉDON [568] fut le premier, après MINKOWSKI, à réaliser la greffe sous-cutanée, qu'il nomme avec justesse « Marcotte pancréatique ».

Avant que la technique de l'auteur allemand eût été publiée, il obtint des résultats analogues :

1° Si, à un chien, porteur d'une greffe pancréatique, on extirpe tout le pancréas qui reste dans l'abdomen, il ne se produit pas de glycosurie.

2° L'extirpation de la greffe, faite sans anesthésie, comme pour une tumeur, est suivie d'une glycosurie très intense qui se développe en quelques heures et persiste jusqu'à la mort de l'animal. « Les expériences de greffe prouvent, de façon irréfutable, que le pancréas fonctionne comme glande vasculaire sanguine » [V. aussi 566 à 569].

L'avantage de cette méthode, qui permet de déclencher le diabète par une opération insignifiante, alors que l'animal est rétabli, lui parut tel qu'il décrit, en 1898, comme procédé de choix une méthode en 3 temps [576, p. 10 et 15] :

1° « Séparation de la queue inférieure du pancréas de la tête de la glande ; pédiculisation des vaisseaux nourriciers et insertion sous la peau de l'abdomen de la portion de glande mobilisée, en faisant passer le faisceau vasculaire à travers les lèvres de l'incision abdominale.

2° « Après cicatrisation et adhérence du fragment de glande dans

le tissu cellulaire sous-cutané, extirpation totale du pancréas intra-abdominal.

3° « Après guérison de l'animal non glycosurique, extirpation du fragment de pancréas extra-abdominal greffé sous la peau, pour faire apparaître le diabète ».

En 1909 [577], les deux premiers temps sont confondus en un même acte opératoire. Dans un Mémoire paru en 1910 dans les *Archives Internationales de Physiologie* [579], cette technique est décrite avec précision. Elle représente la méthode maintenant classique*. Son exécution, relativement aisée, ne demande pas de virtuosité chirurgicale, mais seulement du soin et une bonne asepsie.

On peut en résumer ainsi les différentes phases :

1° Premier temps (en une seule séance opératoire) : Incision de la paroi abdominale, libération de la queue inférieure du pancréas, extirpation de la portion gastro-splénique, séparation de la tête du pancréas d'avec le duodénum, le procédé de choix consistant dans l'arrachement de la glande et le curettage de la paroi de l'intestin comme l'avait conseillé d'abord CAPPARELLI [247]. L'hémostase se fait ainsi sans ligature. L'extirpation est totale. La nécrose du duodénum est évitée et l'on obtient une cicatrisation parfaite. Transplantation sous-cutanée de la queue inférieure du pancréas avec conservation de la lame mésentérique qui contient le faisceau vasculo-nerveux abondant cette portion par son extrémité libre.

2° Second temps opératoire : extirpation de la portion de glande transplantée sous la peau.

Un dernier perfectionnement technique a été réalisé récemment par LOUIS HÉDON [591] : la greffe sous-cutanée est pratiquée de telle sorte qu'on puisse l'isoler fonctionnellement par compression de son pédicule. Une légère traction la sépare du plan vasculaire et, à travers la peau, on la sépare de la paroi abdominale par la compression d'une pince clamp, sans aucune vivisection.

Ce blocage circulatoire entraîne rapidement l'apparition de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Après le rétablissement de la circulation par la levée du clamp, l'hyperglycémie et la glycosurie s'atténuent progressivement et le retour à l'état normal s'effectue en quelques heures.

* A l'heure actuelle, l'usage de l'insuline a rendu inutile la technique en plusieurs temps. La cicatrisation d'une intervention en un temps, menée correctement, est obtenue en soumettant l'animal à une cure d'insuline le jour de l'intervention et les jours suivants (MAURIAC et AUBERTIN, [948]).

HÉDON s'efforça de réaliser aussi la destruction du pancréas par un procédé moins brutal que l'exérèse. Comme plusieurs auteurs, dont nous résumons plus loin les travaux, son but était d'imiter, autant que possible, la suppression lente de la fonction pancréatique qui se produit dans le diabète humain, ou bien encore d'obtenir des diabètes atténués, semblables à ceux que nous présente la clinique.

Nous avons noté plus haut, et rappelé ci-dessus, les expériences de CL. BERNARD [137 et 138], reprises et perfectionnées par SCHIFF [1190 et 1191], sur l'oblitération du canal pancréatique par une injection de paraffine ou de corps gras. Sans pouvoir ainsi réaliser le diabète, ou du moins sans le noter, ces auteurs avaient observé la dégénérescence scléreuse du pancréas, surtout dans les cas où l'obturation persistante ou la ligature du canal empêchait définitivement l'excrétion du suc pancréatique.

Dans une première note, HÉDON [561 et 562] emploie d'abord la sclérose, comme premier temps, facilitant l'extirpation chirurgicale ultérieure. Quelques mois après [563 et 564], il communique l'observation d'un diabète insipide azoturique à forme consomptive, apparu chez le chien qui, après injection du canal de Wirsung à la paraffine, avait subi l'extirpation de la portion verticale de son pancréas seulement. Hédon remarque expressément que la glycosurie, en pareil cas, est nulle ou faible et d'ailleurs transitoire.

Comme CL. BERNARD l'avait noté, le canal pancréatique reste rarement obstrué de façon définitive : Le bouchon de paraffine ou de graisse est expulsé au bout d'un temps variable, et le canal, redevenant perméable, les symptômes disparaissent si la dégénérescence de l'organe n'est pas trop avancée [562].

La méthode fut encore employée par HÉDON [571 et 572] pour essayer de réaliser le diabète artificiel dans les espèces animales où l'exérèse chirurgicale est impossible. C'est ainsi qu'il injecta de l'huile dans le canal de Wirsung du lapin dont le pancréas, arborescent et diffus, est inaccessible à la dissection. Les animaux :

1° survécurent malgré la destruction complète du pancréas, vérifiée à l'autopsie ;

2° présentèrent d'abord de la glycosurie alimentaire, puis guérirent de leur diabète ;

3° après guérison, réagirent comme des animaux normaux à la piqure de Cl. Bernard.

Il semble que ces résultats ne puissent être généralisés à d'autres espèces.

Le diabète expérimental par des injections obturatrices des canaux pancréatiques a été étudié surtout par GLEY, puis par THIROLOIX.

GLEY : Les méthodes employées sont exposées par GLEY dans une première note à l'Académie des Sciences [512-513] en 1891.

Après avoir repris les essais de CL. BERNARD et de SCHIFF, et employé successivement des injections d'huile et de glycérine, de carbonate de soude et gélatine, de gélatine seule, de suif fondu, en ayant soin de lier préalablement le canal accessoire, l'auteur s'arrête à l'emploi d'injections colorées qui permettent de juger immédiatement de la pénétration du corps injecté. Les meilleurs résultats furent obtenus avec la gélatine colorée au bleu C4B et le suif coloré au violet 5B. L'étendue du territoire injecté étant rendue visible par sa coloration, les portions non colorées sont au besoin détruites au thermocautère.

La glycosurie constatée après l'opération n'est d'ailleurs que transitoire, le pancréas expulsant, par son canal, la matière injectée [514 et 516].

THIROLOIX : Des travaux de THIROLOIX, nous ne noterons ici que les techniques, réservant pour un autre paragraphe l'exposé et la discussion de leurs conclusions.

Cet auteur sut combiner les méthodes d'exérèse chirurgicale et de destruction sur place, par sclérose, de façon à réaliser des formes de diabète se rapprochant le plus possible des formes observées en clinique humaine.

Les meilleurs résultats dans le sens d'une atrophie de la glande furent obtenus au moyen de poudre de charbon et de bitume de Judée, dont la coloration indique l'étendue du territoire injecté et dont la consistance évite la désobturation du canal [1265]. Les résultats obtenus en combinant l'atrophie aux sections partielles ou totales de l'organe sain ou dégénéré sont classés comme suit par l'auteur [1265] :

a) Atrophie totale produite par injection de charbon ou de bitume : les animaux n'ont jamais été glycosuriques ;

b) Section de ces moignons atrophiés : glycosurie réelle, bien que passagère ;

c) Ablation du pancréas non altéré sur des animaux sains : si l'ablation est partielle, il apparaît une glycosurie intense, durant

quelques jours, accompagnée de polydipsie et de polyphagie. L'amaigrissement est extrême ;

d) Ablation totale d'emblée : le diabète est constant.

Abandonnant les méthodes de destruction lente, THIROLOIX continua ses expériences en employant l'exérèse chirurgicale avec séparation du pancréas par arrachement [1265]. Cette façon de faire, renouvelée de CAPPARELLI, donna entre ses mains d'excellents résultats, et fut suivie, en 1906, par LESNÉ et DREYFUS [825] qui « pèlent le duodénum par pression des deux pouces ».

Rappelée par une récente communication [1271] cette méthode d'arrachement est employée par les physiologistes canadiens pour préparer les chiens qui servent de test à l'insuline.

Nous présenterons, avec plus de détails, une curieuse série d'expériences de diabète artificiel, communiquée en 1892 à l'Académie des Sciences [1266]. (Voir aussi GLEY et THIROLOIX [522].)

Jusqu'ici, nous avons vu les deux sécrétions, interne et externe, être supprimées à la fois, et les troubles digestifs compliquer l'étude des résultats. La sécrétion externe pouvait même manquer, comme dans les expériences de ligature ou d'obstruction des canaux excréteurs et dans les ablations partielles des précédents auteurs, et son absence pouvait se traduire par des troubles graves sans que le métabolisme hydro-carboné en fût troublé et sans qu'apparaisse la glycosurie diabétique.

Un chien porteur d'une greffe sous-cutanée du pancréas subit l'ablation de la portion restée dans l'abdomen : après une courte glycosurie traumatique, l'animal cessa d'excréter du sucre. Il resta 21 jours aglycosurique. Au bout de ce temps, il devint brusquement diabétique (glycosurie, azoturie, polyurie, polyphagie, amaigrissement). La glande greffée était restée normale et continuait à sécréter du suc pancréatique par la fistule qui s'était formée. La greffe, extirpée, se montra parfaitement conservée au point de vue histologique. Il y avait donc eu suppression de la fonction interne et conservation de l'activité sécrétoire externe.

Avec son élève JACOB [647, 1272 à 1275], le même auteur, pour éviter la dénutrition grave due en partie à la suppression de la fonction sécrétoire externe du pancréas, conserve, autour d'un canal de Wirsung perméable, un noyau pancréatique du volume d'une noix, pesant environ 3 grammes et représentant 1/6 à 1/7 du pancréas total.

Alors que la technique de VON MERING et MINKOWSKI engendre une

suppression brusque et totale des deux fonctions interne et externe du pancréas, avec cachexie aiguë, due aux troubles digestifs autant qu'au diabète, la technique de THIROLOIX et JACOB, suivie chez 15 chiens, permet d'imiter le diabète de l'homme, en conservant une glande modifiée, mais non détruite.

Le diabète apparaît, soit d'emblée, soit au bout de quelques jours. L'évolution est continue. Dans un cas, le diabète latent devint brusquement grave 15 mois après l'opération, sous l'influence d'une alimentation hydrocarbonée riche et prolongée.

ε. — *Travaux américains.* Une méthode assez semblable a été employée par l'Américain ALLEN. Depuis une quinzaine d'années, ce physiologiste s'applique à réaliser aussi exactement que possible, par l'expérimentation, les formes du diabète observées en clinique.

Comme THIROLOIX, et pour les mêmes raisons, il respecte les communications entre le duodénum et le reste du pancréas, pratiquant des ablations partielles d'étendue variable. Chez le chien, l'ablation de moins des $7/8$ de la glande ne détermine que des diabètes légers. Si l'on enlève plus des $9/10$, il survient un diabète grave [33 et 34].

En tenant compte des rapports entre le poids de l'animal et le poids du pancréas, la gravité du diabète est nettement conditionnée, chez le chien, par la masse de glande extirpée.

Chez le chat, les diabètes intermittents, à glycosurie faible, comparables aux diabètes humains, s'obtiennent plus facilement encore que chez le chien, pour des ablations des $3/4$ ou des $5/6$ du pancréas. Mais si l'on enlève davantage, le chat fait un diabète intense et survit moins longtemps que le chien.

Avec la même méthode, des résultats analogues ont été obtenus par HOMANS [619 et 620], opérant aussi sur le chien et sur le chat.

ALLEN [33] a noté que l'apparition du diabète dépendait, dans une certaine mesure, de la liberté du canal pancréatique. Pour une certaine masse de tissu pancréatique, le diabète apparaît si le canal est libre. Il ne se produit pas si le canal a été lié. La période pendant laquelle on peut ainsi prévenir le diabète est limitée, car la ligature détermine, chez le chien, l'atrophie de tous les éléments du pancréas, et, après quelques semaines, ou quelques mois, apparaissent des diabètes du type SANDMEYER.

D'autre part, reprenant une observation de THIROLOIX et JACOB [647], ALLEN [33] réussit à déterminer le diabète chez les chiens partiellement dépancréatés en les soumettant à un régime fortement hydrocarboné.

LANGFELDT [757] a publié des résultats expérimentaux tout à fait comparables à ceux d'ALLEN; de même, JENSEN et CARLSON [648] : Suivant la quantité de pancréas laissée en place, on obtient toute une gamme de formes analogues aux formes cliniques du diabète humain. Ce n'est d'ailleurs pas ici l'hyperglycémie ainsi provoquée qui agit pour déclencher le diabète : des chiens à pancréas intact, même soumis de façon prolongée à une nourriture exagérément hydrocarbonée, peuvent présenter de l'hyperglycémie et parfois une glycosurie transitoire, mais ne deviennent pas diabétiques [40].

GIGON [501] a pourtant observé la mort des lapins et d'une chèvre après un régime hypersucré prolongé. Ces animaux ne devinrent pas glycosuriques d'une façon continue et régulière. Ils se cachectisèrent, et l'autopsie montra la disparition à peu près complète de leur glycogène hépatique et musculaire.

Poursuivant ses expériences sur la pathogénie du diabète, ALLEN a étudié l'influence des troubles de la circulation du pancréas en réglant expérimentalement la quantité de sang afférent et efférent du pancréas d'un animal partiellement dépancraté. Ces essais n'aboutirent à aucun résultat bien net [41].

Enfin, en déterminant, par traumatisme direct ou par ischémie temporaire, des pancréatites aiguës, ALLEN [42] observa, dans plusieurs cas, l'établissement du diabète, surtout si le tissu pancréatique était « forcé » par un régime exagéré d'hydrates de carbone.

BANTING et GAIRNS [112] n'obtinrent pas le diabète par injection d'eau bouillante dans l'artère pancréatique.

c. — Méthodes non chirurgicales. — CARNOT. Bien avant Allen, CARNOT [252 et 253] avait cherché à provoquer expérimentalement le diabète par lésion inflammatoire du pancréas, et, à plusieurs reprises, obtenu des glycosuries transitoires après injection de cultures de colibacilles ou de bacilles de Koch dans les canaux ou dans les voies lymphatiques du pancréas. Il avait même réussi, dans un cas, et par injection de bacilles de Koch dans les voies lymphatiques, à obtenir un diabète de très longue durée (5 mois), assez irrégulier, parfois intense, allant jusqu'à 6 grammes de sucre par litre [253].

Par contre, BANTING et GAIRNS [112], plus récemment, ne réussirent pas à provoquer le diabète en injectant des cultures de streptocoques dans l'artère pancréatique.

DE MEYER. L'étude des suppressions expérimentales de la fonction

du pancréas sur le métabolisme des sucres ne serait pas complète si nous ne rapportions la méthode très originale de DE MEYER [968, 969, 972]. La démonstration est ici indirecte : Au moyen d'extraits pancréatiques débarrassés de leur sécrétion externe (Voir plus loin) et injectés à des lapins, l'auteur détermine la formation de propriétés antipancréatiques dans le sérum de ces lapins. Ce sérum, préalablement chauffé à 57°, pendant une demi-heure, pour en détruire les hémolysines et les ferments glycolytique et diastasique, fait apparaître les symptômes diabétiques chez les chiens auxquels on l'injecte : glycosurie, plus notable et plus durable que l'hyperglycémie correspondante, amaigrissement de l'animal, diminution de son glycogène hépatique. Le diabète obtenu est d'ailleurs seulement transitoire. Il cesse avec l'effet antipancréatique du sérum injecté.

B. — Résultats de la suppression de la fonction pancréatique.

Ayant étudié les principales modalités de la suppression de la fonction pancréatique, il nous en faut maintenant exposer les résultats, réservant pour un paragraphe ultérieur leur interprétation et leur discussion.

a. — Signes cliniques. — 1. — Effets de l'extirpation totale. — « Tous les chiens qui subissent l'ablation totale de la glande présentent, *sans exception*, quand ils ne succombent pas aux suites du traumatisme ou à des complications, un diabète à forme grave, avec glycosurie intense, polyurie, polyphagie, polydipsie, amaigrissement rapide et progressif jusqu'à la mort dans l'état de consommation le plus avancé » (HÉDON [576, p. 19]).

Dès leurs premières observations, VON MERING et MINKOWSKI [965 et 976] signalèrent tous les éléments du syndrome et c'est à eux que nous emprunterons la description de ce diabète, notant à propos de chacun des symptômes, les observations des auteurs qui suivirent.

I. — URINE. — a. — Glycosurie. — La glycosurie constitue le signe le plus important du diabète. Pour une extirpation totale, elle est, nous pouvons le répéter avec VON MERING et MINKOWSKI, « constante, définitive et continue, ne s'arrêtant qu'à la période agonique ou en cas d'affections intercurrentes » (Voir aussi KAUFMANN [676], TIBERTI et FRANCHETTI [1281]).

Aussi peut-on douter d'observations comme celles de DE DOMINICIS [381], DE RENZI et REALE [1141] et de PISUNER et TURRO [1105] sur des chiens « complètement » dépancréatés qui seraient devenus diabétiques, bien qu'ils ne soient pas devenus glycosuriques.

Début. — Malgré le jeûne, le sucre apparaît dans l'urine très vite après l'opération. VON MERING et MINKOWSKI avaient noté sa présence de 4 à 6 heures après l'intervention [965] ; au bout de 24 heures, elle est tout à fait nette et atteint 1 pour 100 [976]. Pour HÉDON [561], elle débute assez régulièrement le lendemain. Pour LÉPINE [796], elle débute généralement avant la 9^e heure. Le retard se rencontre chez des animaux inanitiés, âgés ou ayant subi une hémorragie ou une infection opératoire.

BIERRY [154] a repris récemment la question. Sur 9 chiens en expérience, la glycosurie est toujours apparue dans l'urine prélevée par sondage dans les 5 premières heures, après l'ablation totale du pancréas. Elle s'est installée ensuite rapidement à un taux élevé, pouvant atteindre déjà 5 à 10 pour 100 au bout de la première heure qui suit le moment d'apparition du sucre dans l'urine.

Évolution. — La glycosurie atteint rapidement son maximum en 3 à 6 jours. D'après LÉPINE [796], elle y est parvenue dès la 16^e heure. Elle reste alors en plateau oscillant autour d'un chiffre voisin de 5 pour 100. On a pu voir 8 pour 100, 10 pour 100 et même davantage. La valeur absolue dépend naturellement du poids de l'animal. Exemple : 60 à 80 grammes par jour pour un chien de 8 kilogrammes dans l'observation princeps de VON MERING et MINKOWSKI [964]. LÉPINE [804] donne des chiffres beaucoup plus faibles.

A mesure que l'animal se cachectise, la glycosurie diminue. Elle disparaît à la période qui précède l'agonie, malgré l'ingestion de féculents [561].

Influence du régime. — Chez le chien inanitié, l'extirpation du pancréas n'est pas suivie de glycosurie (LÉPINE [794]). L'alimentation fait apparaître la glycosurie chez un animal dépancréaté après 5 à 7 jours d'inanition (THIROLOIX [1268]). LÉPINE estime que cette particularité explique sans doute pourquoi certains auteurs, et notamment les auteurs italiens, considèrent comme inconstante l'apparition de la glycosurie chez le chien dépancréaté. D'autre part, chez le chien dépancréaté et glycosurique, le jeûne n'arrive à faire disparaître la glycosurie qu'au 7^e ou 8^e jour de diète hydrique absolue. Un régime exclusivement carné n'arrive pas à faire disparaître la glycosurie du chien dépancréaté. Un régime carné abondant l'augmente même

(VON MERING et MINKOWSKI [965], HUGOUNENQ et DOYON [628]). Un régime hydrocarboné l'augmente bien entendu. Dès leurs premières notes, VON MERING et MINKOWSKI [964] observent que l'ingestion de glucose a fait passer l'excrétion du sucre dans l'urine de chien de 80 à 120 grammes dans la journée.

Tout le glucose ingéré se retrouve dans l'urine (VON MERING et MINKOWSKI [965], GLEY [517]). Nous noterons plus loin (étude du métabolisme) l'influence des différents sucres sur la glycosurie.

Enfin, le sucre excrété à jeun ou avec un régime normal est du glucose, ainsi que le prouve la concordance des résultats entre dosages chimiques par réductimétrie et dosages optiques par polarimétrie [965]. L'osazone obtenue présente l'aspect et le point de fusion de la glucosazone.

Influence des complications. — La glycosurie diminue dans les complications infectieuses, le sucre étant consommé par les microbes ou mis en réserve sous forme de glycogène par les leucocytes du pus ([976], TIBERTI et FRANCHETTI [1281], HÉDON [576]).

Les troubles digestifs diminuent aussi la glycosurie (HUGOUNENQ et DOYON [628]).

Actions diverses. — La piqure du bulbe, suivant CL. BERNARD, l'injection de phloridzine (MINKOWSKI [976], HÉDON [573-574]), l'injection d'adrénaline (DOYON, MOREL et KAREFF [385-386], LÉPINE [802], EPPINGER, FALTA et RUDINGER [421], ALLEN [40], L. HÉDON [592]) augmentent la glycosurie du dépancraté.

β. — *Excrétion de corps acétoniques.* — L'urine contient de l'acétone, de l'acide acétylacétique et de l'acide oxybutyrique (VON MERING et MINKOWSKI [965]). En moyenne, cette excrétion de corps acétoniques est relativement faible eu égard à la gravité du diabète (REALE [1132]).

D'après AZÉMAR [91], cette acétonurie est un phénomène constant, dont l'intensité est en rapport avec la gravité du diabète. Cependant l'acétonurie n'est pas forcément liée à la glycosurie, et l'alimentation carnée, qui diminue la glycosurie, augmente l'acétonurie. L'alimentation hydrocarbonée agit en sens inverse.

Dans les formes graves, l'acétonurie débiterait le jour même de l'intervention et se poursuivrait jusqu'à la mort, atteignant alors des valeurs de 0^{gr}, 40 à 0^{gr}, 50 par litre.

BANG [97] dit aussi avoir observé une acétonurie allant jusqu'à 467 milligrammes par jour, sans signes cliniques de *coma* diabétique.

BIERRY et RATHERY [158] ont récemment étudié l'apparition de cette acétonurie chez des chiens pourvus d'une greffe pancréatique sous-cutanée. Ces chiens, nourris de viande maigre, deviennent rapidement acétonuriques quand on enlève la greffe sous-cutanée. Dès que la pancréatectomie devient totale, l'acide β -oxybutyrique apparaît dans l'urine, précédant nettement l'excrétion de corps acétoniques (acétone et acide acétyl-acétique). L'acide β -oxybutyrique est toujours plus abondant que les corps acétoniques.

γ . — *Azoturie*. — L'excrétion d'azote est très augmentée (REALE [1132], HÉDON [565], KAUFMANN [677]). Elle porte à la fois sur l'urée et sur l'ammoniaque. Le rapport D/N (Glucose/Azote) augmente avec la gravité du diabète. Nous verrons plus loin la signification que lui accordent les auteurs quant à la valeur du métabolisme.

δ . — *Excrétion minérale*. — D'après LÉPINE et MALTET [816], la glycosurie du chien dépancraté s'accompagne d'une hyperchlorurie notable, avec augmentation considérable du rapport du chlorure de sodium à l'urée.

FALTA et WITHNEY [434] ont observé une augmentation de l'élimination minérale totale, avec abaissement du rapport Azote/Cendres totales, en comparaison de sa valeur normale.

L'excrétion phosphorée du chien dépancraté présente, d'après SOKHEY et ALLAN [1222], une valeur double de la normale. D'après REALE [1132], le soufre urinaire, et surtout le soufre conjugué, augmente considérablement chez le chien dépancraté.

II. — SANG. — α . — *Hyperglycémie*. — La première manifestation du diabète est l'apparition de l'hyperglycémie. La première observation de VON MERING et MINKOWSKI [964] note qu'elle atteint 0,3 pour 100 et dans un cas 0,46 pour 100. HÉDON [576] l'a vu monter à 6 et même à 8 grammes par litre. Cette hyperglycémie a été confirmée par tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

Elle débute rapidement, atteint 2 grammes par litre vers la deuxième heure, 3 à 5 grammes vers la 25^e, et n'atteint souvent son maximum, 6 à 7 grammes par litre, qu'après la 30^e heure (LÉPINE [797]). Le chiffre maximum de 9 grammes de glucose par litre de sang a été exceptionnellement observé par LÉPINE [804, p. 341].

Les modalités de l'hyperglycémie, après pancréatectomie totale,

ont été étudiées par HÉDON et GIRAUD [588] : la courbe commence à s'élever immédiatement lorsqu'il s'agit de l'extirpation d'une greffe sous-cutanée, chez un animal bien guéri du premier temps ; après un temps variable, mais n'excédant pas 2 à 3 heures, pour une pancréa-tectomie totale en un seul temps. La courbe suit alors une marche régulièrement ascendante jusqu'au taux élevé de 3 à 4/1000 qu'elle atteint généralement dans les 24 heures, et auquel elle se maintient définitivement.

D'après BANG [97], les variations de la glycémie du chien dépancraté, au cours de la journée, sont inconstantes, la glycémie vespérale étant généralement supérieure à la glycémie matinale. La période qui précède la mort est marquée par une élévation de la glycémie.

Influence du régime. — Comme dans le diabète humain spontané, l'ingestion de glucose augmente l'hyperglycémie d'une façon durable (GLEY [517]).

Rappelons ici la méthode employée en clinique humaine (Glycémie expérimentale de GILBERT et BAUDOUIN [505]). Avec cette technique, on trouve, parallèlement aux types établis d'après l'examen fractionné des urines, 3 formes d'hyperglycémie diabétique : continue, sub-continue, intermittente ou digestive [506]. Dans le diabète artificiel par extirpation totale, la durée de l'hyperglycémie alimentaire est augmentée de façon particulièrement marquée (ACHARD [14]).

D'après BANG [97], l'hyperglycémie serait plus marquée après un repas de viande qu'après un repas de féculents.

Actions diverses. — Comme la glycosurie, l'hyperglycémie du dépancraté est augmentée par la piqûre de CL. BERNARD, et par l'injection d'adrénaline. Par contre, la phloridzine, qui augmente la glycosurie, diminue l'hyperglycémie diabétique jusqu'à la ramener à la normale (LÉPINE [804, p. 269], HÉDON [574]).

Variations de la glycémie en différents points de l'appareil circulatoire. — La plupart des dosages antérieurs à la mise en œuvre des microméthodes ont trait au sang artériel.

D'après LÉPINE [793], le dosage comparatif du sucre du sang dans les artères et dans les veines du chien diabétique donne des chiffres analogues.

D'après CHAUVÉAU et KAUFMANN [277], dosant le sucre dans le sang artériel et dans le sang veineux d'un même territoire (vaisseaux fémoraux), « la même infériorité du sang veineux sur le sang artériel, au point de vue de la teneur en sucre, se retrouve dans

toutes les déviations de la fonction glycémique »... elle « se montre également dans l'hyperglycémie qui suit l'extirpation du pancréas ».

Depuis, la comparaison des sujets sains et des sujets diabétiques, au point de vue de la différence des glycémies artérielle et veineuse, a suscité de nombreux travaux. Beaucoup mettent en doute les conclusions de CHAUVEAU et KAUFMANN, reprises et défendues par LÉPINE. Nous ne les exposerons pas ici, mais au cours de la quatrième partie, où ils forment un élément important de la discussion visant l'influence de la sécrétion interne du pancréas sur la glycolyse tissulaire.

Nous remettrons également à la 4^e partie l'exposé des travaux concernant la comparaison des glycémies portale et sus-hépatique, que nous envisagerons dans leur ensemble à propos de l'action du pancréas sur la fonction glycogénique du foie.

Rapportons seulement ici l'expérience déjà ancienne de HÉDON [576, p. 91] : le sucre est dosé comparativement dans le sang porte et dans le sang sus-hépatique, prélevés chez le chien dépancréaté, au moyen de sondes introduites, l'une par la jugulaire, l'autre par la veine splénique. Le taux glycémique des deux liquides ne présente pas de différence sensible. Des prélèvements directs, sur l'animal vivant, après ligature de la veine porte et de la veine cave inférieure, ont donné des chiffres plus élevés pour le sang sus-hépatique, mais cependant sensiblement inférieurs à ceux obtenus chez le chien normal par la même méthode.

Nature du sucre du sang diabétique. — Le sucre du sang des chiens diabétiques est bien du glucose. Nous ne nous arrêterons pas ici aux discussions anciennes renouvelées récemment par FADIE, puis WINTER et SMITH, sur les propriétés optiques des sucres réducteurs du sang. Le sucre du sang diabétique, dosé par réduction, donne un chiffre plus élevé que par le dosage polarimétrique (HÉDON [576, p. 97]), ce qu'avaient déjà remarqué CL. BERNARD [140] et CANTANI [246] dans le diabète humain.

C'est ainsi que HÉDON, dans un dosage rapporté dans son mémoire de 1898 [576, p. 97], trouve 21 grammes par dosage optique, quand le dosage chimique lui donne 36 grammes.

D'après LÉPINE ET BOULUD [813], la faiblesse du pouvoir rotatoire du sucre du sang en comparaison de son pouvoir réducteur existe aussi bien dans le sang du chien normal.

L'osazone du sucre extrait du sang de chien dépancréaté donne avec la phénylhydrazine une glucosazone caractéristique.

Nous signalerons toutefois que LÉPINE [806, p. 202] a pu rencontrer du maltose dans le sang du chien diabétique.

D'après LÉPINE [*ibid.*] le sucre virtuel est notablement augmenté; le sucre fortement combiné est augmenté en valeur absolue.

D'après BIERRY et RATHERY [159], le sucre protéidique augmente considérablement après pancréatectomie totale.

D'après MINKOWSKI [976], la teneur en glycogène des leucocytes augmente dans le sang et dans le pus du chien dépancraté, atteignant 4 à 5 fois le chiffre normal.

D'après KAUFMANN [669 et 672], la teneur du sang total en glycogène passe de 0^{gr},010 à 0^{gr},025, chiffre normal, à 0^{gr},40 et même 0^{gr},50 par litre, chez le chien dépancraté. Le plasma lui-même contient du glycogène et le filtrat obtenu après précipitation au liquide de Brücke prend de ce fait un aspect opalescent caractéristique.

Rapport entre l'hyperglycémie et la glycosurie. — « La glycosurie n'est que la conséquence de l'hyperglycémie » si cette dernière dépasse le taux de 3 à 4 pour 1 000. » (CL. BERNARD [140, p. 125]). CL. BERNARD ajoute d'ailleurs que cette valeur limite, — nous l'appelons maintenant le seuil rénal du glucose, peut être abaissée « si le rein lui-même est malade et devient plus « sensible à l'élimination du principe sucré ».

Fréquemment observé par les cliniciens, le fait d'une glycosurie notable pour une glycémie à peine supérieure à la normale a été noté par HÉDON [576, p. 93] et par SCHABAD [1187], chez des chiens rendus diabétiques par extirpation du pancréas.

En outre, les variations d'intensité de la glycosurie ne sont pas étroitement subordonnées à celles de l'hyperglycémie, comme le montre l'expérience suivante, également rapportée par HÉDON: « Chez un chien dépancraté, après ingestion de féculents, la glycosurie étant de 10 pour 100 pour une hyperglycémie de 0,37 pour 100, la piqure du bulbe fit monter la teneur de l'urine en sucre au chiffre extraordinairement élevé de 15 pour 100, sans que l'hyperglycémie s'élevât au-dessus de 0,39 pour 100. Chez un autre chien dépancraté, l'injection de glucose dans les veines éleva sa glycémie de 0,42 à 0,82 pour 100, la glycosurie passant seulement de 8,7 pour 100 à 11 pour 100 ».

LÉPINE [798] a également insisté sur l'importance de l'élément rénal dans le diabète expérimental.

Chez la moitié au moins des animaux, le taux du sucre sanguin n'est pas supérieur à 2 grammes pour 1 000 quand débute la glycosurie. Par contre, vers la 30^e heure après l'intervention, l'animal étant laissé à

l'inanition, la teneur de l'urine en sucre est généralement très faible, bien que l'hyperglycémie fût alors considérable (4 gr. et plus).

LÉPINE [797] va même jusqu'à parler d'un balancement entre glycosurie et hyperglycémie.

MOHR [984] a observé une hyperglycémie dépassant 3 grammes par litre sans glycosurie.

HESSE et MOHR [609] estiment que les variations de température extérieure, de travail, de nourriture, interviennent dans cette discordance entre glycosurie et hyperglycémie.

EPSTEIN et BAEHR [423] ont vu l'hyperglycémie du chat dépancréaté augmenter progressivement à la période terminale par diminution de la perméabilité rénale, et rapprochent ce fait de l'extrême hyperglycémie des diabétiques à la période qui précède le coma.

β. — *Lipémie.* — La lipémie et la cholestérinémie, étudiées récemment par de nombreux cliniciens (PETREN et BLIX [1089], BLOOR [170], JOSLIN, GRAY et ROOT [659], MAJOR [920], FONSECA [454], LABBÉ et TAMALET [730], ne semblent pas avoir été beaucoup recherchées dans le diabète expérimental.

LÉPINE [804, p. 545] a observé chez le chien dépancréaté une augmentation progressive de la graisse du sang, atteignant, dans un cas, 5 grammes par litre.

BANG [98] estime que l'hyperlipémie du chien dépancréaté est inconstante. Elle n'augmente pas après un repas très chargé en graisses, même additionné d'extrait pancréatique.

SEO [1207] n'a pas observé de différences notables entre le sang normal et le sang de chien dépancréaté, quant à leur teneur en acides gras et en cholestérine. Dans un cas seulement, on pouvait parler véritablement de lipémie. DUCUING, ROUZAUD et SOULA [394], NITZESCU, POPESCU-INOTESTI et CADARIU [1031] ont observé toutefois que l'extirpation du pancréas provoquait, chez le chien, une hypercholestérinémie atteignant 60 pour 100 de la valeur normale, et capable même d'atteindre, en 4 semaines, une valeur triple de sa valeur initiale.

γ. — *Azotémie.* — On constate également dans le sang du chien dépancréaté, une élévation de la proportion d'urée (KAUFMANN [666]).

D'après BANG [98], il y aurait augmentation de la teneur du sang en azote résiduel, sans rapport avec l'élévation de la glycémie.

δ. — *Dilution.* — EPSTEIN et BAEHR [423], suivant de près la glycémie

et la dilution sanguine chez le chat dépancréaté, ont noté des variations notables, dans le sens d'une concentration du sang. KOZAWA [705] estime que le sang diabétique contient jusqu'à 50 pour 100 de globules rouges en excès.

III. ÉCHANGES RESPIRATOIRES ET DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE. — En raison de son importance pour la pathogénie du diabète, cette question a suscité de nombreux travaux. Antérieurement à la découverte du diabète expérimental, PETTENKOFFER et VOIT [1091] avaient observé une diminution des échanges respiratoires chez les diabétiques humains.

Ce résultat fut mis en doute par nombre d'auteurs et notamment par LEO [785].

α. — *Quotient respiratoire.* — Si l'intensité du métabolisme respiratoire du chien dépancréaté prête à discussion, tous les auteurs s'accordent à dire que le chien diabétique présente un quotient respiratoire sensiblement abaissé.

Voici quelques chiffres représentant, suivant divers auteurs, la valeur du quotient respiratoire chez le chien totalement dépancréaté, à jeun ou au régime mixte :

0,67-0,74 (FALTA, GROTE et STAEHELIN [432]).

0,618-0,734 (MOHR [984]).

0,61-0,69 (LA FRANCA [734]).

Cet abaissement du quotient respiratoire a pour cause la consommation exagérée d'albumine et de graisse nécessitée par le défaut d'utilisation du glucose.

En effet, l'administration de glucose, qui augmente les échanges respiratoires et le quotient respiratoire chez les sujets normaux, ne les modifie pas chez le chien dépancréaté (WEINTRAUD et LAWES [1328], LAFON [732], ACHARD et DESBOUIS [12], ACHARD et BINET [11]).

Nous reprendrons cette question à propos de l'utilisation des différents aliments par l'animal dépancréaté et au cours de la 4^e partie de ce travail, lors de la discussion sur le mode d'action de la sécrétion interne du pancréas dans ses rapports avec la pathogénie du diabète.

β. — *Métabolisme total.* — L'influence du diabète artificiel sur le métabolisme total a été très discutée.

D'après KAUFMANN [678], l'animal dépancréaté et à jeun ne se distingue pas sensiblement de l'animal normal, dans les mêmes conditions, par les échanges respiratoires ou la thermogénèse.

Pour LAFON [732], les combustions respiratoires ne sont pas diminuées par le diabète, quelle que soit la forme envisagée. L'auteur en conclut que le diabète n'est pas une maladie par ralentissement de la nutrition.

MOHR [984] a trouvé que l'extirpation du pancréas augmentait le métabolisme total. Ses chiffres sont toutefois inférieurs à ceux de FALTA, GROTE et STAEHELIN [432], dont les animaux étaient fébricitants.

Pour LA FRANCA [734], il y a diminution des échanges respiratoires, précédée, le premier jour, d'une augmentation.

Pour FALTA, GROTE et STAEHELIN [432], pour MURLIN et KRAMER [1011], pour MOOREHOUSE, PATTERSON et STEPHENSON [992], le métabolisme est augmenté, et cette augmentation, d'après ces 3 derniers auteurs, atteint 42 pour 100 à jeun.

Pour L. HÉDON [593], le métabolisme basal augmente de 30 à 40 pour 100. Le fait est très net quand les échanges restent normaux, après une pancréatectomie incomplète, un lobe de la glande ayant été transplanté sous la peau de l'animal : aussitôt que la glycosurie est déclenchée par l'extirpation du greffon pancréatique sous-cutané, la dépense de fond s'élève et elle se maintient à un taux supérieur à la normale pendant toute la durée de la survie, jusqu'à la période cachectique finale.

IV. SYMPTÔMES GÉNÉRAUX. — Les symptômes généraux constatés dans le diabète humain à forme grave se retrouvent chez le chien totalement dépancraté. On constate :

la *polydipsie*, causée par la concentration des humeurs en glucose : la soif des animaux est intense ;

la *polyurie*, qu'entraîne la polydipsie ;

la *polyphagie* : les animaux dépancratés mangent énormément. Le fait est dû à leur insuffisance pancréatique externe, qui oblige leur tube digestif à traiter beaucoup de matériaux pour en extraire bien peu, avec les moyens de suppléance dont ils disposent, et aussi, pour combler le déficit en hydrates de carbone. Les animaux dépancratés, dit HÉDON [576], mangent jusqu'à 4 fois plus que les animaux sains de même poids. Il est fréquent, presque constant, de les voir manger leurs matières fécales, et tous les auteurs (MINKOWSKI [976], HÉDON [576]), signalent de ce fait la difficulté d'étudier l'élimination par voie fécale.

L'existence de polyphagie, de polydipsie, de polyurie chez les chiens dépancratés a été vivement critiquée par E. PELÉGER [1097].

Ses chiens, opérés avec asepsie chirurgicale par WIRZEL [1364], suivant la méthode de SANDMEYER, n'auraient présenté aucun de ces symptômes, se conduisant ainsi comme les animaux de SCHULZE [1198] et de ZUELZER [1373]. Pour PFLÜGER [1097], ces signes sont dus à l'excitation des nerfs de la faim et de la soif par l'inflammation du péritoine de la région opérée. On ne les trouve pas si l'opération a été conduite proprement. Malgré ces critiques assez partiales, la majorité des auteurs rattache logiquement les symptômes précités à la suppression du pancréas. Ils sont analogues aux mêmes signes observés en clinique chez les diabétiques humains. HÉDON (579) remarque que la polyphagie manque justement chez les animaux qui ne sont pas remis du traumatisme opératoire.

Amaigrissement. — Malgré la quantité considérable de nourriture qu'ils ingèrent, les animaux dépancréatés maigrissent très rapidement. Leur poids diminue de 30 et même de 50 pour 100. HÉDON note qu'un chien de 15 kilogrammes perdit 1 500 grammes en 8 jours; un chien de 12 kilogrammes, 2 kilogrammes en 15 jours (HÉDON [561]), et ce fait était dû plus à l'autophagie qu'aux troubles digestifs, comme le prouve l'observation des témoins auxquels on a seulement lié le canal de Wirsung (HÉDON [562], GLEY [516]).

La perte de poids par inanition est plus rapide chez les chiens dépancréatés que chez les chiens normaux (KAUFMANN [675]).

V. AUTOPSIE. — A l'autopsie, si la vérification montre que l'ablation du pancréas a bien été totale, on ne peut constater que peu de signes anormaux. A part l'infiltration adipeuse des reins, signalée d'une façon inconstante par quelques auteurs, 2 faits doivent retenir l'attention : la disparition complète du glycogène du foie et des muscles; la surcharge graisseuse du foie.

α. La *disparition du glycogène* hépatique et musculaire a été remarquée, comme tous les signes importants, dès la première note de VON MERING et MINKOWSKI [964]. Elle a été confirmée par HÉDON [561 et 576], par LÉPINE [804], et par tous les auteurs qui l'ont recherchée. C'est un caractère commun de plus entre le diabète expérimental et le diabète humain grave. LESSER [828] n'a pas observé de perte de glycogène dans le muscle de la grenouille dépancréatée. MINKOWSKI [976] a noté la diminution de la teneur des muscles en acide lactique.

β. Quant à la *surcharge graisseuse du foie* signalée par VON MERING

et MINKOWSKI [965], on la trouve aussi à l'autopsie des sujets diabétiques. D'après NAUNYN [1017], le foie du chien dépancréaté contient jusqu'à 30 et 40 pour 100 de graisse. La question, étudiée par JACOB [647] dans sa thèse, a été reprise récemment par SEO [1207], puis par LOMBROSO [858, 860, 861] et son élève ARTOM [83 et 84]. Après ablation du pancréas chez des chiens d'âge moyen, les acides gras du foie augmentent nettement. D'après SEO, l'alcool-éther extrait du foie 6 à 7 pour 100 de son poids chez le chien normal ou partiellement dépancréaté; 9,9 et jusqu'à 39 pour 100 de son poids chez le chien totalement dépancréaté. Cette augmentation, qui porte uniquement sur les glycérides, et non sur les phosphatides, est surtout notable chez les chiens dépancréatés jeunes.

« Durant l'autolyse aseptique du foie de chiens dépancréatés, tués après un repas abondant ou après introduction d'acide chlorhydrique agissant comme excitant, il ne se produit pas, comme cela a lieu quand on expérimente avec le foie de chiens normaux, une diminution appréciable des acides gras supérieurs » (LOMBROSO [858]).

Il ne semble pas exister de relation définie entre la valeur de la glycosurie et l'infiltration adipeuse du foie.

En résumé, l'extirpation totale du pancréas déchaîne un diabète en tous points comparable aux formes les plus graves du diabète humain, et spécialement à la forme consomptive dénommée par LANCEREUX diabète « maigre » ou pancréatique (Voir GLEY et CHARRIN [521].)

LE DIABÈTE EXPÉRIMENTAL CHEZ LES OISEAUX ET CHEZ LES VERTÉBRÉS A SANG FROID.

Oiseaux. — Étudié par WEINTRAUD [1327] et surtout par KAUSCH [679] chez le canard et chez l'oie, le diabète qui suit l'extirpation du pancréas des oiseaux présente quelques caractères un peu spéciaux : la glycosurie est rare (6 cas seulement sur 76). Elle n'atteint jamais des valeurs comparables à celles qu'on observe chez les mammifères. Il faut enrichir considérablement le régime en hydrates de carbone pour que la glycosurie apparaisse, ne représentant d'ailleurs qu'une faible part du sucre administré.

LOMBROSO [856] n'a pu obtenir la glycosurie chez le pigeon dépancréaté.

HÉDON [576 et 579] a fait remarquer que très vraisemblablement ces

résultats étaient en rapport avec la difficulté d'une pancréatectomie vraiment complète chez les oiseaux.

La glycémie, par contre, est élevée, comme chez les mammifères dépancréatés. Il y a de même polyphagie, polydipsie, et, malgré l'abondance du régime, une perte de poids régulière allant jusqu'à la cachexie finale.

Enfin, là encore, l'autopsie montre la disparition du glycogène hépatique et musculaire, moins rapide et moins complète toutefois que dans le cas des mammifères.

Poikilothermes. — Le diabète des vertébrés à sang froid dépancréatés est encore assez mal connu. Nous avons rapporté plus haut les expériences de ALDEHOFF [25], sur des tortues et des grenouilles, et celles de MARCUSE [933] sur des grenouilles.

Seule, l'excrétion urinaire a été sérieusement étudiée : Chez les tortues de ALDEHOFF [25], la glycosurie apparut le premier ou le deuxième jour, atteignant 0,4 pour 100. Chez les grenouilles, le même auteur a noté l'apparition de la glycosurie vers le 4^e ou 5^e jour, avec un taux atteignant 0,2 à 0,8 pour 100.

MARCUSE [933] a noté la glycosurie dès le 2^e jour au plus tard. L'acétonurie n'a pas été observée.

La glycémie des grenouilles dépancréatées n'a donné à AHLGREEN [22] que des chiffres très inconstants. D'après LESSER [828], le muscle de grenouille dépancréatée conservait sa teneur normale en glycogène.

2. — Effets de l'extirpation partielle. — I. URINE. — a. *Glycosurie.* — Les auteurs des extirpations partielles eurent pour but de reproduire aussi exactement que possible les formes cliniques du diabète humain. Là encore, c'est à MINKOWSKI [974] qu'on doit les premiers essais. Il montra que, pour un fragment très minime, de l'ordre de 1/8 du pancréas, on pouvait obtenir des diabètes atténués, des glycosuries alimentaires semblables à celles qu'on décèle en clinique humaine par l'épreuve de GILBERT et BAUDOUIN [505 et 506].

SANDMEYER [1177], avec la technique décrite plus haut, attachait son nom au diabète atténué de l'école allemande. En France, les principaux travaux sur ce sujet furent ceux de HÉDON [566] et de THIROLOIX [1272 à 1275], avec son élève JACOB. En Amérique, la question a été menée par ALLEN [33] à un très grand degré de perfection. Les résul-

tats de ces extirpations partielles peuvent être ainsi résumés : La glycosurie est d'intensité variable, suivant l'étendue du tissu laissé en place. Tous les intermédiaires sont possibles entre la glycosurie continue et grave et la glycosurie intermittente ou même seulement alimentaire (SANDMEYER [1177], TIBERTI et FRANCHETTI [1281], HÉDON [562]).

Dans bien des cas, l'influence du régime suffit à transformer un diabète léger en diabète grave. La première observation est de MIKOWSKI [974] :

« Dans un cas, l'extirpation partielle réussit à provoquer un diabète analogue à la forme légère du diabète humain (sur un chien de 12 kilogrammes, on avait enlevé un morceau de pancréas de 32 centimètres de long (32 grammes), et laissé en place, sur 3 centimètres, la partie externe de la portion caudale). Pendant 5 jours, l'animal ne présenta pas de glycosurie, même nourri de viande et de lait. Un régime abondamment hydrocarboné détermina la glycosurie. Sur 20 grammes de glucose ingéré, on en retrouve 7 dans l'urine. Le régime carné fit disparaître la glycosurie que le sucre de canne fit réapparaître. On réalisa ainsi une atteinte à la fonction spécifique dont le déficit total, après extirpation totale, amène le diabète grave ».

HÉDON a noté plusieurs fois l'influence aggravante qu'exerce une ingestion de glucose ou de sucre de canne sur la marche du diabète, dans certains cas à forme atténuée : La glycosurie, faible ou inconstante auparavant, se renforce ou s'établit définitivement après ingestion d'une certaine quantité de sucre. Une seule dose de 40 grammes de glucose fut, dans un cas, suffisante.

Précédant de longtemps les conclusions d'ALLEN, HÉDON estime que, dans certaines conditions, l'absorption d'hydrates de carbone peut être « un stimulus pour le développement d'un diabète imminent » [576, p. 126].

JACOB [647] rapporte, dans sa thèse, l'observation suivante : « Dans un cas, un diabète latent, délicat à mettre en évidence (Chien 12), devint brusquement grave 15 mois après l'opération sous l'influence d'une alimentation hydrocarbonée riche et prolongée ».

La question a été traitée surtout par ALLEN [33] : L'alimentation hydrocarbonée combinée à l'étendue de l'exérèse permit à cet auteur d'obtenir à volonté tous les types de diabète rencontrés en clinique.

C'est ainsi qu'il obtint, en laissant en place une masse de pancréas de plus en plus voisine de la totalité, la série suivante de types morbides :

1° Après ablation d'une quantité suffisante de pancréas, le chien présente un diabète grave, à glycosurie continue, malgré le régime carné, et résistant même à un jeûne assez prolongé.

2° Si on laisse une masse de pancréas plus considérable, on peut obtenir un diabète en rapport avec le régime : pas de glycosurie pour un régime carné. Le régime du pain fait apparaître la glycosurie. Si on continue trop longtemps le pain, l'animal reste glycosurique même après retour au régime carné. Le diabète ainsi établi évolue désormais comme un diabète grave.

3° Pour une masse de pancréas plus grande encore, il n'y a pas de glycosurie avec le régime carné. La glycosurie est faible ou transitoire avec un régime de pain. Un régime de sucre fait apparaître la glycosurie, qui disparaît quand cesse l'alimentation sucrée. Cependant, si on prolonge l'alimentation sucrée, la glycosurie devient définitive.

4° Enfin, si on laisse davantage encore de pancréas en place, il n'y a pas de glycosurie continue, même au régime sucré. La tolérance hydrocarbonée est seulement plus faible. Exagère-t-on la nourriture hydrocarbonée, l'animal réagit par de la diarrhée et des vomissements.

Tous les intermédiaires sont ainsi réalisés entre l'état normal et le diabète rapidement fatal qui suit la pancréatectomie totale.

JENSEN et CARLSON [648] ont également noté la transformation du diabète léger en diabète grave sous l'influence d'un régime hydrocarboné chez le chien partiellement dépancréaté.

LANGFELDT [757] a obtenu des résultats tout à fait comparables à ceux d'ALLEN : de jeunes chiens, soumis depuis plusieurs semaines à un régime très élevé en hydrates de carbone, sont partiellement dépancréatés, ne conservant que du $\frac{1}{7}$ au $\frac{1}{9}$ de leur glande. La survie atteint jusqu'à 19 mois après l'intervention. Il y a d'abord simple abaissement de la tolérance hydrocarbonée, puis s'établit un diabète léger, se transformant progressivement en diabète grave avec acétonurie. L'évolution ainsi réalisée se rapproche donc tout à fait de celle du diabète humain.

β. *L'acétonurie* du chien partiellement dépancréaté, rarement observée avant ALLEN [52 et 53], a été provoquée par cet auteur en mettant les animaux dans des conditions de régime analogues à celles qui provoquent le coma chez le diabétique humain.

γ. *L'azoturie* du chien partiellement dépancréaté a été étudiée surtout par HÉDON [562 à 565], en combinant à l'ablation d'une partie

de la glande l'injection de paraffine dans le canal de Wirsung. Pour une glycosurie faible ou nulle, il obtint une azoturie considérable. Sans doute peut-on l'expliquer en grande partie par la polyphagie des animaux et l'énorme quantité de viande ingérée. Mais chez un chien qui mourut de cachexie, l'hyper-azoturie fut disproportionnée à l'alimentation, un autre chien servant de témoin. L'animal présentait un syndrome de diabète insipide à forme azoturique. Sur des chiens au canal de Wirsung injecté à la paraffine, on put observer un dépérissement des animaux hors de proportion avec l'intensité des troubles digestifs : diabète insipide azoturique à forme consomptive.

II. SANG. — *L'hyperglycémie* est provoquée par une exérèse suffisamment étendue. D'après DELATOUR [350], pour une extirpation incomplète, la glycémie, après s'être élevée, redescend à la normale. Une communication récente de BIERRY, RATHERY, GOURNAY et KOURILSKY [159] montre cependant que la pancréatectomie partielle, même en ne laissant que $1/6$ de la glande, n'amène pas de variations importantes dans la teneur du sang en sucre libre ou protéidique.

III. ÉCHANGES RESPIRATOIRES. — *Le quotient respiratoire* des chiens partiellement dépancréatés est abaissé et varie autour de 0,67 à 0,71 (LA FRANCA [734], FALTA [432], MURLIN et KRAMER [1013]).

Pour les autres symptômes, l'extirpation partielle réalise tous les états intermédiaires entre la normale et le diabète maigre par pancréatectomie totale. JACOB [647] les rassemble en deux grandes classes :

a) Forme grave et progressive (diabète maigre des auteurs) avec glycosurie soit immédiate, soit retardée, soit transitoire suivie d'une rémission, puis d'une glycosurie tardive et définitive.

b) Forme lente sans dénutrition : hyperglycémie et glycosurie alimentaires se transformant en diabète définitif par le régime fortement hydrocarboné, après qu'a été « forcé » le pancréas et son mécanisme régulateur.

CONCLUSION

Nous ne saurions mieux terminer ce paragraphe que par la citation littérale d'un texte de HÉDON [579, p. 375] dont les termes peuvent être considérés comme les statuts de la question. Bien que datant déjà d'une quinzaine d'années, on n'y peut guère ajouter :

« Les conséquences de l'extirpation du pancréas sont celles qui ont

été décrites par VON MERING et MINKOWSKI. Il n'y a pas lieu d'en modifier les conclusions. Les faits principaux sont les suivants :

« a) Apparition d'un diabète sucré intense (malgré l'exclusion des hydrates de carbone de l'alimentation) après l'extirpation *totale* du pancréas chez le chien. Constance de ce résultat. Persistance de la glycosurie jusqu'à la mort. Courte survie (15 à 20 jours).

« b) Absence de glycosurie après extirpation *partielle* lorsque le fragment conservé est assez volumineux et bien nourri (Ex. queue inférieure de la glande transplantée sous la peau de l'abdomen). Apparition constante de la glycosurie, dès que l'extirpation est complétée.

« c) Apparition d'un diabète atténué dans certains cas d'extirpation partielle, lorsque le fragment de glande conservé est trop petit ou mal nourri. Longue survie possible (plusieurs mois).

« d) Transformation du diabète atténué en diabète grave, lorsque l'extirpation est complétée ou lorsque le fragment de glande conservé s'atrophie sur place.

« e) Apparition, dans la plupart des cas, des symptômes : polyphagie, polydipsie, polyurie, non seulement après l'extirpation partielle, mais après l'extirpation totale.

« 4° Les restrictions apportées par quelques auteurs à ces données devenues classiques doivent être absolument rejetées. Il est inexact de dire : — que la glycosurie est inconstante après l'extirpation totale, et qu'elle n'apparaît souvent que si l'animal ingère des hydrates de carbone ; — que le diabète sucré peut apparaître après l'extirpation partielle conservant une grande partie de la glande ; — que la polyphagie, la polydipsie et la polyurie font régulièrement défaut après l'extirpation totale.

« Ces erreurs sont dues : — la première à la méconnaissance de ce fait qu'il suffit parfois de la persistance dans l'abdomen de petits fragments de pancréas pour entraver le diabète et l'atténuer, et à la croyance qu'une extirpation est totale, alors qu'elle est en réalité incomplète ; — la seconde à la confusion de la glycosurie transitoire qui suit une extirpation partielle, avec la glycosurie durable qui caractérise le diabète ; — la troisième à ce que l'animal dépancréaté ne manifeste pas tous les symptômes du déficit de la glande, s'il est mal guéri du traumatisme opératoire ».

b. — Troubles des échanges nutritifs. — Nous rassemblerons

sous ce titre les principaux faits expérimentaux concernant le défaut d'utilisation des aliments chez l'animal dépancréaté. Cet exposé peut précéder la discussion pathogénique. Dès l'époque de la découverte du diabète expérimental, la viciation des échanges nutritifs fut considérée par les auteurs comme la cause des grands symptômes diabétiques. Une discussion générale sur l'origine du diabète nous paraîtrait dépasser les limites de ce travail. Un exposé des plus complets est présenté, sur ce sujet, par LÉPINE [804]. Il semble que beaucoup d'expérimentateurs n'aient pas assez tenu compte des troubles dus à la suppression de la sécrétion externe. Pour étudier l'utilisation des différents groupes d'aliments, les auteurs les ont fait ingérer aux animaux dépancréatés; ils en ont ensuite recherché les constituants dans l'urine, en notant leur degré de plus ou moins grande transformation. Le diabète expérimental, comme le diabète clinique, trouble le métabolisme des hydrates de carbone. Il n'est pas sans affecter aussi, directement ou indirectement, le métabolisme des graisses et celui des albuminoïdes.

I.° — **Hydrates de carbone.** — Pour cette étude encore, nous trouvons à l'origine le nom de MINKOWSKI [976, p. 152], qui, dès 1893, étudia systématiquement la manière de se comporter des principaux hydrates de carbone alimentaires dans l'organisme du chien dépancréaté.

La même série d'essais était reprise l'année suivante par SANDMEYER [1177].

Les faits ont été présentés une première fois en 1893 par HÉDON [570], puis développés dans son Mémoire de 1898 [576, p. 120].

I. HEXOSES ET HEXOBIOSES. — *Glucose.* — Chez un chien totalement dépancréaté, l'ensemble du sucre ingéré se retrouve dans l'urine. L'utilisation est nulle (HÉDON [570 et 576]). Il en est de même si le sucre est injecté sous la peau ou dans les veines. Chez l'animal partiellement dépancréaté, on ne retrouve dans l'urine qu'une partie du sucre, comme dans les cas moyens du diabète humain.

L'incapacité de l'organisme de l'animal dépancréaté à utiliser le glucose est également prouvée par les observations signalées plus haut : L'administration de glucose n'élève pas le quotient respiratoire de l'animal dépancréaté comme elle élève celui de l'animal normal (WEINTRAUD et LAWES [1328], LAFON [732], ACHARD et DESBOUIS [12], ACHARD et BINET [11]).

D'autre part, HEINSHEIMER [596] a observé que le chien dépancréaté, soumis au travail, excrète sensiblement autant de sucre qu'au repos, ce qui tendrait à prouver que la capacité des muscles à utiliser le glucose est, sinon complètement supprimée, du moins considérablement diminuée.

Par éontre, MOHR (984) a vu le quotient respiratoire du chien dépancréaté au travail s'élever, comme si, dans cette circonstance spéciale, le sucre pouvait être en grande partie utilisé par le muscle.

D'après VERZÄR [1302 et 1304], l'incapacité de l'organisme diabétique à utiliser le glucose n'est pas immédiatement consécutive à l'extirpation du pancréas. Elle ne serait complète qu'au bout de 3 ou 4 jours, ce qu'interprète l'auteur en supposant que ce délai correspond à la dégénérescence des fragments de pancréas abandonnés dans l'abdomen, même si l'opération a été supposée complète.

Enfin, l'utilisation du glucose par l'organisme rendu diabétique a été étudiée, du point de vue de la glycolyse tissulaire en comparant les glycémies afférente et efférente dans un groupe d'organes ou dans un membre, et du point de vue de la glycolyse sanguine par des expériences in-vitro. Nous envisagerons ces questions au cours de la 4^e partie de ce travail.

Dérivés du glucose. — BAUMGARTEN [125] a étudié l'utilisation par le chien dépancréaté d'une série de dérivés du glucose : les acides gluconique, saccharique, mucique, glucuronique, la glucosamine, l'acide tartrique, ont été détruits exactement de la même façon que chez des chiens normaux et n'ont pas été retrouvés dans l'urine.

Par contre, d'après EMBDEN et SALOMON [416 et 417], l'ingestion de lactate de sodium augmente la glycosurie du dépancréaté.

Lévulose. — KÜLZ [715] avait remarqué depuis longtemps que ce sucre lévogyre pouvait être donné aux diabétiques légers ou moyens sans augmenter leur glycosurie.

MINKOWSKI [976] montra de même que l'ingestion de lévulosé, du moins pour des doses moyennes, n'augmentait que faiblement la glycosurie du chien totalement dépancréaté.

Cette observation prouve la transformation, au moins partielle, du sucre gauche en sucre droit au cours de la traversée de l'organisme.

Donné en plus grande quantité, le lévulose augmente la glycosurie et l'on peut même voir apparaître de la lévulosurie. MINKOWSKI a fait aussi l'observation suivante :

Au lieu d'être, comme à l'ordinaire, vidés de leur glycogène, le

foie et les muscles du chien dépancraté qui a reçu du lévulose contiennent du glycogène, ce qu'on n'obtient pas avec un régime très riche en glucose ou en ses polymères. Il est curieux de voir un sucre lévogyre se fixer ainsi sous forme de glycogène dextrogyre, donnant, par hydrolyse, du glucose droit.

L'utilisation du lévulose par l'organisme du chien dépancraté a été confirmée par l'étude des échanges respiratoires : Le quotient respiratoire du chien dépancraté, après administration de lévulose, s'élève autant qu'il s'élèverait chez le chien normal après ingestion de glucose (WEINTRAUD et LAWES [1328], VERZÄR [1303]).

Cette particularité du lévulose et de son polymère, l'inuline, a été utilisée en thérapeutique par LÉPINE [804, p. 508] et récemment rappelée par une série de communications de DESGREZ, BIERRY et RATHERY [357 et 360].

Le *galactose* se retrouve dans l'urine comme le glucose (MINKOWSKI [976]). HÉDON [570] a cependant trouvé que le galactose était moins mal utilisé que le glucose par le chien dépancraté.

Maltose. — Ce biose (glucose + glucose) est totalement éliminé par l'urine chez le chien totalement dépancraté. Si la quantité ingérée est moyenne, il se retrouve sous forme de glucose, après dédoublement, soit dans l'intestin, soit dans le sang (maltase du duodénum et maltase du sang). Pour une quantité importante, on constate de la maltosurie.

Saccharose (Glucose + lévulose). — Il augmente la glycosurie et le chiffre de glucose excrété correspond à un peu plus de la moitié du sucre ingéré. Une partie du lévulose qui en provient est donc utilisée. Pour de très fortes doses, on peut voir apparaître la saccharosurie.

Lactose (Glucose + galactose). — Il est mal utilisé. On retrouve dans l'urine la totalité du glucose correspondant. Le galactose est partiellement éliminé après transformation en glucose. SANDMEYER [1177] n'a pas constaté de lactosurie. Pour HÉDON [576, p. 125], le lactose est mieux utilisé que le glucose.

II. POLYSACCHARIDES. — *Amidon*. — L'amidon et les féculents sont inutilisés : même cuits, ils se retrouvent en grande partie dans les selles. D'après ABELMANN [8], 20 à 40 pour 100 des féculents échappent à l'assimilation.

pent ainsi à la saccharification par les sucs digestifs (insuffisance pancréatique externe). D'autre part, les produits d'hydrolyse : maltose, puis glucose, passent entièrement dans l'urine sous forme de glucose.

Inuline. — Ce polysaccharide, dont l'hydrolyse donne du lévulose, est inutilisé chez le chien totalement dépancraté en raison de l'absence de sécrétion pancréatique externe qui en fasse l'hydrolyse. Chez l'animal partiellement dépancraté, qui conserve une partie de sa sécrétion externe comme le diabétique humain, on est ramené au cas du lévulose, c'est-à-dire à celui d'une utilisation partielle.

III. PENTOSES. — L'utilisation des pentoses a été étudiée également par MINKOWSKI [976] et par SANDMEYER [1177].

Le *xylose* est éliminé pour la plus grande partie en nature.

La *gomme arabique* (hydrolysable en arabinose et galactose) n'augmente pas la glycosurie (SANDMEYER [1177], HUGOUNENQ et DOYON [628]). Il n'y a donc pas transformation du pentose en hexose.

Les questions qui se rapportent aux troubles du métabolisme dans le diabète sont traitées avec grands détails par LÉPINE dans « Diabète sucré » [804, p. 507 à 509] et par DE MEYER au début de sa thèse [972].

2. — **Matières albuminoïdes.** — La première note de VON MERING et MINKOWSKI [964] ne fait que mentionner le trouble probable de l'utilisation des matières albuminoïdes, et ABELMANN [8], dans son discours inaugural de 1890, affirme que les animaux dépancratés utilisent encore plus mal les matières protéiques que les hydrates de carbone : 56 pour 100 des albumines ingérées échappent à l'absorption. PENDE [1084] a pu envisager l'existence d'une fonction pancréatique particulière réglant l'absorption des matières albuminoïdes.

Les problèmes qui se rattachent à l'utilisation des matières protéiques par l'organisme diabétique peuvent être considérés sous deux aspects principaux : d'une part, valeur de l'excrétion azotée ; d'autre part, influence de l'ingestion des albumines sur l'intensité de la glycosurie.

I. — Les animaux dépancratés excrètent une quantité considérable d'azote [976] qui a été étudiée surtout par HÉDON [561 à 565] et par

LAFON [732]. Cette azoturie ne s'explique pas seulement par la voracité des animaux, l'abondance de leur alimentation et les troubles digestifs qu'ils présentent. Des animaux témoins, nourris de même, excrètent moins d'azoté, ce qui prouve le trouble du métabolisme azoté chez l'animal dépancréaté [562]. Même à jeun, les animaux dépancrétés excrètent plus d'azote que les animaux sains. Le trouble de l'utilisation des albumines porte donc aussi sur la substance propre de l'animal.

HÉDON attache à l'azoturie une importance aussi grande qu'à la glycosurie [565]. « La glycosurie et l'azoturie sont les deux symptômes principaux qu'on observe après l'extirpation totale du pancréas. La glycosurie peut être intermittente. L'azoturie devient alors le symptôme prédominant. C'est le cas quand la sclérose est obtenue par injection de paraffine. Dans les formes lentes, le diabète azoturique peut alterner avec le diabète glycosurique ».

Chez des chiens à pancréas sclérosé par injection de paraffine, le dépérissement est disproportionné à l'intensité des troubles digestifs. On constate un véritable diabète insipide azoturique à forme consomptive [563].

Cependant SANDMEYER [1177] réussit à maintenir un chien en équilibre azoté malgré sa glycosurie et sa perte de poids. Même si le chien n'est que partiellement dépancréaté, le métabolisme azoté est profondément modifié; l'utilisation des albumines n'est que de 62 à 70 pour 100.

Non seulement la quantité, mais la qualité de l'excrétion azotée est troublée. Tous les expérimentateurs, d'accord avec les observations des cliniciens sur le diabète humain, ont noté l'augmentation de l'azote ammoniacal et aminé. LAFON [732] qui étudia longuement, dans sa thèse, le métabolisme azoté, affirme pourtant que le rapport AzU/AzT est sensiblement normal chez le chien dépancréaté, témoignant ainsi d'un processus normal de désintégration de la molécule albuminoïde.

FALTA et WITNEY [434] ont comparé le rapport de l'azote urinaire aux cendres totales de l'urine chez le chien dépancréaté et chez le chien normal. Ce rapport s'est montré abaissé chez le chien diabétique. En d'autres termes, l'excrétion minérale est augmentée par rapport à l'excrétion azotée. Les auteurs en concluent que l'animal, après avoir consommé ses albumines de réserve pauvres en sels, a fait appel à la matière vivante de ses tissus, plus riches en sels minéraux.

II. — La formation de glucose à partir des matières protéiques, théoriquement possible par désamination, a été démontrée sur des chiens dépancréatés. Depuis longtemps, les cliniciens avaient remarqué que l'addition de viande à la ration des diabétiques augmentait leur glycosurie. Le même fait fut noté par MINKOWSKI sur ses chiens dépancréatés [965, 976, 978]. Il remarqua, de plus, l'existence d'une certaine proportionnalité entre la quantité de matières albuminoïdes ingérées et la quantité de sucre excrétée, et s'attacha à l'étude du rapport Sucre urinaire/Azote urinaire, soit Dextrose/Nitrogène ou D/N. Ce rapport fut considéré par lui comme sensiblement constant et tendant vers 2,8, chez l'animal complètement dépancréaté, pour une alimentation carnée, après épuisement des réserves hydrocarbonées.

Ajoutons que chez le diabétique, ce même quotient peut atteindre et dépasser 3,5, en raison de l'utilisation différente des amino-acides qui constituent les molécules protéiques.

ALLEN et WISHART [56], reprenant récemment la question, arrivent à des conclusions du même ordre.

La valeur de ce rapport D/N a été vivement critiquée par PFLÜGER [1096 et 1097]. La discussion nous en paraît ici hors de question.

Nous noterons seulement comment le chien dépancréaté fut employé pour démontrer, de façon certaine, la formation de glucose à partir des matières albuminoïdes. LÜTHJE [871 et 872] extirpe le pancréas à un chien à jeun depuis 5 jours. Il laisse l'animal à jeun 12 jours encore, le nourrit 10 jours avec de la caséine (nutrose), puis le laisse à jeun de nouveau pendant 7 jours. Si l'on additionne les quantités de sucre excrétées au cours de ces diverses périodes, on constate que le total: 1354 grammes, est de beaucoup supérieur à celui que pouvait donner le glycogène hépatique ou musculaire de l'animal, valeur calculée d'après la teneur moyenne en glycogène d'un chien de même poids (40 grammes par kilogramme d'animal). Ce sucre est donc nécessairement tiré des albumines ou des graisses. PFLÜGER [1094] soutint la seconde hypothèse. Sans infirmer la possibilité d'une formation de glucose à partir des graisses (voir plus loin), l'origine protéique de la glycosurie des animaux de LÜTHJE semble la plus vraisemblable, appuyée surtout par l'étude de l'élimination azotée notée plus haut.

Pour LAFON [732], qui conclut à la formation normale de glucose à partir d'albumine, même chez le sujet sain, l'hyperproduction de sucre par exagération de la dépense azotée a son origine dans l'instabilité de l'albumine tissulaire.

L'étude des échanges respiratoires, et notamment l'abaissement du quotient respiratoire, est également en faveur d'une augmentation de la consommation des albumines (FALTA, GROTE et STAEHELIN [432], LA FRANCA [734], MOORHOUSE, PATTERSON et STEPHENSON [992]).

D'après MOHR [984], le passage dans le sang et l'urine du sucre tiré des protéines d'un repas de viande est rapide chez le chien dépancraté; le résidu azoté n'est éliminé que beaucoup plus tardivement.

Enfin, plusieurs auteurs ont envisagé la formation de sucre par l'organisme diabétique à partir des dérivés des matières protéiques et notamment les amino-acides: l'asparagine (NETHELBAU [1019]), l'alanine (ALMAGIA et EMBDEN [60]), le glyocolle (EMBDEN et SALOMON [416 et 417]) augmentent la glycosurie du chien dépancraté.

3. — **Graisses.** — Les troubles de l'utilisation des graisses ont été également constatés par tous les auteurs chez les animaux dépancratés. Là encore, il convient de faire le départ du trouble ayant pour cause la suppression de la fonction externe du pancréas. Aussi ne doivent entrer en ligne de compte que les graisses ingérées et non retrouvées dans les selles.

SANDMEYER [1177] remarque que l'utilisation des graisses non émulsionnées subit de grandes variations, tandis que celle des graisses émulsionnées est assez régulièrement voisine de 42 pour 100.

HÉDON [576, p. 106] a observé, chez des chiens profondément diabétiques, l'aspect opalescent ou même laiteux du chyle recueilli par une fistule du canal thoracique, après un repas de graisse de porc et d'huile.

I. — Nous avons noté plus haut la lipémie ainsi que l'adipose constante du foie des animaux dépancratés, allant de pair avec sa pauvreté en glycogène. Quant à l'infiltration adipeuse constatée par certains auteurs sur d'autres organes, elle tiendrait, d'après SANDMEYER [1177] et PFLÜGER [1095], aux phénomènes infectieux très fréquents chez les animaux dépancratés.

Le défaut du métabolisme des graisses est également prouvé, d'après la plupart des auteurs, par la présence de corps acétoniques en plus ou en moins grande abondance dans l'urine et dans le sang des animaux dépancratés. Cependant, pour MINKOWSKI [976], cette acétonurie est assez faible: 0^{gr},50 à 2 grammes par litre. L'ingestion d'oxybutyrate de soude ne provoque ni n'augmente cette excrétion. Les corps acétoniques proviendraient des restes non azotés des molé-

cules protéiques quand la combustion du sucre est gênée. Nous avons mentionné plus haut les travaux d'AZÉMAR [91] sur l'acétonurie du chien dépancréaté.

Récemment, BLATHERWICK [166], étudiant les graisses du sang en rapport avec les graisses ingérées, a constaté que, dans les formes modérées du diabète, des quantités considérables de graisses pouvaient être utilisées de façon satisfaisante par l'organisme, ainsi que l'indique la constance du taux des graisses dans le sang et l'absence de corps cétoniques dans l'urine.

II. — Niée par LÜTHJE [870] la formation de sucre à partir des graisses n'est pas à traiter ici. Nous rappellerons seulement qu'elle a pour base une observation de PFLÜGER [1093] sur le chien dépancréaté. Reprenant un travail de LÜTHJE [871 et 872], il soumet à un régime spécial, presque uniquement azoté (chair de cabillaud) des chiens dépancréatés par la méthode de SANDMEYER. Les chiens, devenus diabétiques, excrètent beaucoup plus de glucose que n'en peut représenter la somme de leurs réserves hydrocarbonées, des hydrates de carbone théoriquement possibles à partir de leur ration alimentaire, et même de la totalité de leur propre substance albuminoïde. Une partie du sucre proviendrait donc de la graisse.

LAFON [732] déduit de l'étude des échanges respiratoires la formation d'une très petite quantité de glucose à partir des graisses. Telle est aussi l'opinion de FALTA, GROTE et STAHELIN [432], de MOHR [984], et de LA FRANCA [734].

Mais l'ingestion de graisses n'augmente pas la glycosurie du chien dépancréaté (MAGNON [919], HUGOUNENQ et DOYON [628]). Le fait reste donc obscur, bien que théoriquement possible.

III. — Nous résumerons enfin les curieuses expériences de LOMBROSO [848, 849, 852, 854, 855, 858, 860]:

1° La ligature du canal de Wirsung diminue l'absorption des graisses par suppression de la lipase pancréatique. Cependant, les sécrétions entériques, par une certaine suppléance, permettent une absorption notable des graisses.

2° Si, chez un chien dont l'utilisation des graisses est diminuée par la ligature du canal de Wirsung, on extirpe le pancréas, la graisse augmente considérablement dans les selles, preuve d'une absorption encore beaucoup plus diminuée. On peut même trouver, dans les matières, une quantité de graisse supérieure à celle que contenaient

les aliments, comme si une partie de la graisse éliminée provenait des tissus [852]. La graisse éliminée présente, d'autre part, un point de fusion beaucoup plus élevé que celui de la graisse alimentaire.

L'auteur en conclut à l'existence d'une fonction du pancréas réglant l'utilisation des graisses comme il en possède une réglant celle des hydrates de carbone.

« Ainsi à l'hyperglycémie, on peut opposer l'hyperlipémie; à l'excrétion de glucose par l'émonctoire rénal, l'excrétion de graisses par l'émonctoire intestinal; à l'aptitude diminuée de consommer le glucose de la part des organes isolés, l'aptitude encore plus fortement diminuée à consommer les graisses ». L'extrait pancréatique aurait sur les 2 processus une même action favorisante. « Tout tend donc à appeler de plus en plus l'attention sur l'hypothèse que le pancréas exerce, par sa fonction interne, une action fondamentale sur le métabolisme des graisses » [858].

ALMAGIA [59] appuie l'hypothèse de LOMBROSO du fait que les jeunes chiens, non sevrés, présentent des troubles du métabolisme des graisses dont l'importance prime les troubles du métabolisme hydrocarboné.

Par contre, MAC CLURE, VINCENT et PRATT [880] ont formellement contesté les résultats expérimentaux de LOMBROSO et ses conclusions.

Sans insister sur une discussion étrangère au sujet, nous remarquerons que l'hypothèse de Lombroso cadre mal avec l'observation faite par HÉDOX [576, p. 106], de la présence de graisses dans le canal thoracique du chien dépancréaté, après un repas d'huile.

C. — Discussion et interprétation des faits.

Si nets qu'apparaissent maintenant les faits, la démonstration de l'existence du diabète pancréatique n'a pas été sans discussions et controverses scientifiques, atteignant parfois le ton d'une polémique assez discourtoise. Il suffit, pour s'en rendre compte, de lire dans leur texte certains articles de PFLÜGER [1097] et de MINKOWSKI [978]. A vouloir pousser la critique jusqu'à la limite de son acuité, PFLÜGER semble avoir dépassé les bornes du simple bon sens. Aussi les progrès récents sur la question, faisant justice de ces objections, ont-ils confirmé, en tous points, les interprétations et même la plupart des hypothèses de VON MERING et MINKOWSKI.

Laissant de côté les discussions vraiment sans intérêt comme celle

où PFLÜGER accuse MINKOWSKI de ne pas savoir travailler ou de commettre des erreurs de dosage [1097], nous rappellerons, — d'une part, les objections faites à l'origine pancréatique du diabète expérimental ci-dessus décrit ; — d'autre part, comment on a pu interpréter les faits pour relier la suppression du pancréas aux symptômes constatés et principalement aux troubles de l'utilisation du sucre.

a. — Le diabète constaté est bien d'origine pancréatique. —

Il est entendu que seules sont considérées valables les observations de diabète durable, ininterrompu, sur des animaux guéris de l'intervention menée suivant les règles d'une asepsie chirurgicale (MINKOWSKI [976], HÉDON [561], WIRTZEL [1364], SCHULTZ et ZUELZER [1197].

Le diabète constaté n'est pas dû à l'anesthésie ; — celle-ci ne peut déterminer qu'une glucosurie légère, et, à coup sûr, passagère (Voir LÉPINE [806, p. 344] qui a décrit en détail les hyperglycémies dues au chloroforme et à l'éther).

Le diabète n'est pas dû non plus au *traumatisme*. Des animaux ont subi des manipulations analogues : laparotomie, ligature de vaisseaux, attrition du pancréas, sans qu'on puisse observer autre chose qu'une glycosurie plus ou moins élevée, passagère et d'ailleurs inconstante.

La ligature des canaux excréteurs, l'isolement de la glande du mésentère, ne déterminent pas non plus de diabète durable.

Enfin, nous l'avons vu, même l'ablation de la plus grande partie du pancréas, pourvu qu'une petite portion demeure, fût-elle déplacée de ses rapports normaux, ne produit pas un diabète définitif.

L'objection d'un *traumatisme nerveux*, en particulier de lésions du plexus solaire, sera traitée à propos de l'hypothèse nerveuse du diabète pancréatique. Notons ici pourtant que, dès leur premier travail, VON MERING et MINKOWSKI [964] ont prévu cette objection. Le diabète doit être considéré comme la conséquence directe de l'extirpation du pancréas car, disent-ils, « le ganglion solaire n'est pas lésé pendant l'opération ».

L'infection a pu être incriminée, et PFLÜGER [1097], en particulier, lui attribue les signes de polyphagie, polydipsie, polyurie. Qualifiant de douteuses les opérations de MINKOWSKI et considérant comme parfaitement aseptiques celles qu'il poursuivit avec O. WIRTZEL, il affirme avoir trouvé de façon constante, même sur des chiens ayant survécu des mois au diabète atténué de SANDMEYER, des nodules inflamma-

toires dans la région opérée. La mort serait due à la suppuration [1094].

Dans le même ordre d'idées, nous ne ferons que citer pour mémoire les observations de PI SUNER et TURRO [1105] et de F. RAMOND [1125].

Ces faits sont en contradiction avec ceux de la plupart des auteurs (MINKOWSKI [975 et 976], HÉDON [561, 576, 579], LÉPINE [804, p. 361]), et tous autres, qui notent, au contraire, l'absence ou la disparition du diabète en cas de péritonite.

On peut donc considérer le diabète observé comme dû réellement à la suppression du pancréas, et l'on pourrait répéter ici la citation de HÉDON, rappelé plus haut (p. 54).

b. — Comment la suppression du pancréas peut-elle provoquer le diabète ? — Trois hypothèses paraissent seules possibles pour relier la cause : suppression de l'organe, à l'effet : apparition d'un syndrome ayant pour principaux éléments l'hyperglycémie et la glycosurie, rapportés à un trouble de l'équilibre hydrocarboné, phénomène d'ordre général et en tous cas extérieur au pancréas.

Ces trois hypothèses correspondent aux trois modes de connexion qui peuvent relier le pancréas aux autres organes :

1° ou bien l'apparition du diabète est due à la suppression de la sécrétion du suc pancréatique ;

2° ou bien la suppression du pancréas agit par voie nerveuse ;

3° ou bien, enfin, elle agit, directement ou indirectement, par voie vasculaire, sanguine ou lymphatique.

Nous étudierons successivement ces trois hypothèses.

1° Hypothèse du diabète par suppression de la sécrétion externe. — Soutenue par les auteurs antérieurs à la découverte du diabète expérimental par extirpation du pancréas (BOUCHARDAT [202 à 204], PINK et HEIDENHAIN [595], CANTANI [246], etc.), cette hypothèse ne peut nous arrêter longtemps. Elle est en contradiction évidente avec les faits. La ligature du canal de Wirsung et de son accessoire, leur obturation, leur résection se montrent incapables de déterminer une glycosurie durable (VON MERING et MINKOWSKI [965], HÉDON [561], THIROLOIX [1265], LÉPINE [791]).

Bien mieux, la glycosurie a pu apparaître et le diabète s'installer, alors que la sécrétion externe était conservée. Le premier cas nous en est fourni par THIROLOIX [1266] : un chien, porteur d'une greffe

sous-cutanée, subit l'ablation du pancréas intra-abdominal. Il resta d'abord aglycosurique, puis, au bout de 20 jours, le diabète maigre s'installa brusquement. Le fragment pancréatique greffé sous la peau ne s'était pas atrophié et continuait même à sécréter du suc pancréatique, localement collecté sous forme d'un petit kyste, dont on put vérifier l'activité digestive du contenu. Histologiquement, cette greffe montra du tissu pancréatique acineux normal. Il s'agissait donc d'une suppression fonctionnelle du produit antidiabétique, l'activité sécrétoire externe étant conservée.

Cette observation fut confirmée par des cas analogues de MOURET [998] et de MINKOWSKI [980].

Nous avons noté plus haut les expériences de JACOB [647, et 1272 à 1275] laissant autour du canal excréteur conservé, et gardant ses connexions normales avec le duodénum, un fragment de pancréas suffisant pour fournir une quantité appréciable de suc pancréatique, mais trop petit pour empêcher l'apparition de la glycosurie et l'établissement d'un diabète variable avec le volume du nodule conservé et le régime alimentaire fourni à l'animal.

Nous avons vu également comment ALLEN [33] obtint une série de diabètes de gravité croissante en perfectionnant la même méthode d'extirpation partielle avec conservation du canal de Wirsung.

Il n'apparaît pas de liens entre la sécrétion externe du pancréas et la pathogénie du diabète pancréatique. Cependant, ALLEN note que l'apparition du diabète dépend, dans certaines conditions, de la liberté du canal pancréatique : Pour une même quantité de tissu pancréatique laissé en place, le diabète apparaît si le canal est libre ; il ne se produit pas si le conduit est lié.

2° Théorie nerveuse du diabète pancréatique. — I. Dans sa première forme, l'hypothèse nerveuse était une négation de l'origine pancréatique du diabète qui nous intéresse. Elle se présentait sous forme de critique suivant laquelle l'irritation des nerfs et ganglions voisins, et particulièrement du plexus solaire, déterminerait le diabète par action réflexe sur le foie.

Nous avons vu plus haut que VON MERING et MINKOWSKI [964], dès le début de leurs travaux, tinrent à s'assurer de l'intégrité du plexus solaire après l'intervention.

La théorie du diabète par irritation solaire a été défendue surtout par THIROLOIX, dans sa thèse [1265]. D'une série d'observations cliniques et anatomo-pathologiques, appuyée de destructions du pan-

créas par exérèse ou par injections sclérosantes (charbon, bitume de Judée), l'auteur conclut que le diabète pancréatique serait lié, non pas à la lésion du pancréas en tant qu'organe glandulaire, mais à l'altération des organes nerveux contenus dans son parenchyme ou situés autour de lui. Par les lésions solaires et la sclérose expérimentale, le diabète pancréatique se rapprocherait davantage de la maladie d'Addison que de la cachexie strumitrive.

L'existence d'un diabète passager par excitation du plexus coeliaque fut d'ailleurs confirmée expérimentalement par les frères CAVAZZANI [254], qui l'expliquèrent par action sur le foie. Ils virent, en effet, la glycémie doubler ou même quadrupler dans les veines sushépatiques, après cette excitation.

Devant des faits comme les expériences de greffe sous-cutanée d'un fragment de pancréas, THIROLOIX ne maintint pas son opinion première et nous le verrons évoluer, par l'intermédiaire de théories mixtes, vers l'hypothèse universellement admise maintenant de la sécrétion interne. Dès 1892, il admet une théorie mixte du diabète, qui comprendrait deux variétés : « l'une directe, cellulaire, l'autre nervo-cellulaire indirecte », par altération du système nerveux solaire. Avec LANCEREAUX [752], il passe au camp des partisans de la sécrétion interne, appuyant ainsi les recherches de BROWN SÉQUARD : « La théorie des sécrétions internes semble recevoir de ces expériences une confirmation, car les choses se passent comme si ces moignons glandulaires versaient dans le sang une substance qui agit sur d'autres tissus (muscles) pour régler la consommation du sucre » [1267].

Son élève JACOB [647] oppose à l'hypothèse nerveuse deux faits expérimentaux personnels :

1° Le diabète apparu chez un animal à moignon pancréatique énucléable, sans adhérences, et sans irritation ;

2° L'évolution très lente (15 mois) d'un diabète chirurgical s'aggravant brusquement par l'administration d'un régime fortement hydrocarboné.

Plus acharné fut PFLÜGER [1098] dans la défense d'une théorie du diabète pancréatique par traumatisme nerveux. Pour lui, « le diabète survenant après extirpation du pancréas est une névrose réflexe » [1099, p. 487]. La greffe pancréatique ne s'oppose pas à cette théorie, les connexions nerveuses demeurant intactes tant que la greffe est pédiculée : elles se reconstituent en liaison avec le tissu qui inclut la greffe après section du pédicule, comme l'avait pratiquée HÉDON

[568 et 569], confirmé plus tard par LOMBROSO [856]. HÉDON lui-même convient que, dans ces conditions, la théorie nerveuse ne peut être formellement infirmée car, même après interception du pédicule vasculo-nerveux du greffon, on peut supposer une action nerveuse par les fibres de néoformation. « L'énervation du pancréas, autant qu'il est possible de l'exécuter macroscopiquement, ne cause donc qu'une glycosurie faible et transitoire. Mais l'on n'est nullement autorisé à en déduire qu'il en serait de même si l'énervation était complète » [581].

Quand survinrent les essais de transfusion de HÉDON [576 et 578] et la parabiose de FORSCHBACH [457 et 458] (Voir plus loin), PFLÜGER [1098-1100] s'efforça d'en contester les résultats : Devant leur confirmation et sans désarmer, PFLÜGER [1098] décrivit longuement un diabète duodénal, provoqué par les lésions nerveuses dues à l'ablation du duodénum. Étudiée d'abord sur la grenouille, cette forme de diabète fut suivie aussi par PFLÜGER, chez les vertébrés supérieurs.

La question fut reprise en France par F. RAMOND [1125], dans le Laboratoire du P^r GILBERT.

L'exposé et la discussion de cette théorie, aujourd'hui tout à fait abandonnée, nous entraîneraient beaucoup trop loin.

D'après PFLÜGER, il y aurait, dans le duodénum, un organisme nerveux central antidiabétique. Cet organe enverrait au pancréas des nerfs antidiabétiques, dont la lésion déterminerait inmanquablement la glycosurie. Il existerait ainsi une synergie fonctionnelle entre le duodénum et le pancréas, et l'ablation du duodénum, en détruisant cette synergie, produirait les mêmes effets que l'extirpation du pancréas.

Dans le mémoire qui forme la deuxième partie de sa thèse, DE MEYER [969 et 972] consacre à cette hypothèse un long développement, suivi d'une argumentation critique très complète. Qu'il nous suffise de les avoir cités.

Pour répondre à cette théorie, MINKOWSKI [979] exécuta sur le chien l'expérience suivante : Dans un premier temps, il pratiqua une gastrojéjunostomie, au cours de laquelle il enleva la majeure partie du pancréas, n'en laissant qu'une faible partie en rapport avec l'intestin. Puis, dans un second temps, il pratiqua l'ablation totale du duodénum. L'animal survécut, prouvant que la duodénectomie est compatible avec la vie et n'entraîne pas la glycosurie. Si, 2 mois après, on enlève ce qui reste de pancréas, la glycosurie apparaît et la mort survient en quelques jours.

En résumé, il ne peut être question d'un « centre nerveux » situé dans la paroi du duodénum, et conférant au pancréas son pouvoir antidiabétique.

II. — Dans un second temps, les partisans de la théorie nerveuse du diabète pancréatique, reconnaissant l'importance de la glande pancréatique elle-même, imaginèrent d'attribuer son rôle à une action nerveuse : C'est par la voie des nerfs que le pancréas transmettrait normalement son pouvoir de régulation des sucres au reste de l'organisme, et spécialement au foie.

A peine émise, cette opinion se fit conciliante et admit, avec la voie nerveuse, la voie vasculaire. CHAUVEAU et son élève KAUFMANN furent les principaux auteurs attachés à cette théorie, qu'ils exposèrent dans un très grand nombre de communications, de 1893 à 1895 [277, 278, 662 à 668, 670 et 671]. Ayant étudié les variations de la fonction glycogénique après des sections ou excitations du bulbe ou de la moelle à des niveaux divers (piqûre du plancher du 4^e ventricule, section entre la moelle et le bulbe, entre la 4^e cervicale et la 6^e dorsale, combinées ou non à la pancréatectomie et à d'autres sections ou excitations nerveuses), ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

Le diabète étant dû à une exagération de la glycogénie hépatique, le pancréas agit, par sa sécrétion interne sur la fonction glycogénique, non pas directement, mais par l'intermédiaire des centres bulbo-médullaires. Ces centres sont : l'un frénateur (bulbe), l'autre excitateur (partie supérieure de la moelle cervicale). Ils règlent la glycoformation hépatique par la voie des rami communicantes et de la chaîne sympathique. Les produits de la sécrétion interne du pancréas actionnent ces 2 centres en sens inverse : en excitant le centre frénateur ; — en modérant le centre excitateur. L'ablation du pancréas détruirait ainsi l'action frénatrice et exalterait l'action excitatrice sur la formation du sucre dans le foie (Résumé de la théorie de CHAUVEAU et KAUFMANN par HÉDON [580]).

En outre, le pancréas agirait en limitant la désintégration histologique qui fournit le matériel nécessaire à la glycoso-formation hépatique.

Dès l'année suivante, KAUFMANN, prenant nettement position pour la théorie du diabète par hyperglycogénie hépatique et contre la théorie par ralentissement de la consommation du sucre dans les tissus, rapporte l'expérience suivante [662, 663, 664] :

Chez un chien normal, la section de tous les nerfs du foie, comme son isolement de la circulation par ligature des vaisseaux, amène une chute rapide de la glycémie. Si on enlève le pancréas à un chien dont les nerfs du foie ont été ainsi sectionnés, l'animal, non seulement ne devient pas hypoglycémique, mais fait un diabète grave comme un chien à foie normal. Et KAUFMANN conclut que si le pancréas agit par voie nerveuse centrale, il agit certainement aussi par voie vasculaire directe sur le foie dont il modère la production de sucre. « On peut même, ajoute-t-il, concevoir un mode de régulation unique s'exerçant exclusivement par le pancréas ». Et, dans un article ultérieur [666], il estime que le pancréas peut encore exercer une action non pas directement sur le foie, mais sur l'ensemble des tissus, en modérant dans ceux-ci la désintégration histolytique qui verse, dans le sang, les matériaux nécessaires à la formation du glucose par le foie. Ainsi KAUFMANN évolue-t-il de la théorie nerveuse vers la théorie purement humorale.

Toute participation du système nerveux central au mécanisme du diabète pancréatique fut d'ailleurs mise en doute par HÉDON [573 et 576, p. 111] :

D'une part, la piqure de Claude Bernard du plancher du 4^e ventricule augmente le diabète du chien préalablement dépancraté; elle élève l'hyperglycémie et la glycosurie déjà existantes; elle n'agit donc pas par l'intermédiaire du pancréas [573].

D'autre part, la section de la moelle entre C₇ et D₁, qui abaisse la glycémie [580], n'empêche pas l'hyperglycémie et le diabète d'apparaître si on enlève le pancréas d'un chien rendu ainsi paraplégique, et remis du traumatisme. Il en est de même si on lui extirpe une greffe pancréatique sous-cutanée, préparée dans un temps précédent [580]. Les centres bulbaires ou médullaires ne sont donc pas en rapport avec le pancréas dans l'établissement du diabète.

Ces vues ont été confirmées expérimentalement par ALLEN [39] dans une série de travaux plus récents sur le même sujet.

3^e Théorie vasculaire. — A mesure que la théorie nerveuse du diabète pancréatique paraissait de moins en moins vraisemblable, la théorie vasculaire s'affirmait. Exprimée dès l'origine, elle ne fut confirmée de façon évidente que dans ces dernières années.

Devant consacrer la 4^e partie de ce travail à la discussion sur le mode d'action de la sécrétion interne du pancréas, nous ne présenterons ici que les expériences antérieures à la découverte de l'insu-

line. Leur ensemble suffit à établir la théorie vasculaire, pleinement confirmée par les travaux récents.

Nous avons vu que LÉPINE [791], le premier, émit l'hypothèse d'une sécrétion interne du pancréas, dès la nouvelle de la découverte de MINKOWSKI. Mais la première discussion critique des faits, génératrice d'hypothèses de travail, paraît due à VON MERING et MINKOWSKI [965], dans leur mémoire de 1890, discussion exposée de nouveau très nettement par MINKOWSKI [975] en 1892.

HÉDON [561] interprète également les faits dans le même sens, au cours des conclusions de son mémoire de 1891.

A la base du diabète pancréatique expérimental se trouve l'hyperglycémie ; la présence du pancréas empêche cette hyperglycémie. Où et comment disparaît le sucre ?

I. PREMIÈRE HYPOTHÈSE. — Le sucre disparaîtrait localement au niveau du pancréas. Telle fut l'opinion de BALDI [95]. La simple observation des relations vasculaires du pancréas suffit à rendre suspecte cette hypothèse : comparé à la masse du sang, le débit des vaisseaux pancréatiques est bien faible pour un rôle de cet ordre. L'explication devient encore plus invraisemblable quand il s'agit d'une greffe sous-cutanée empêchant le diabète malgré la ligature de son pédicule.

L'expérience achève de l'infirmier : in vivo, l'analyse comparée du sang pancréatique efférent et du sang artériel ne montre pas de variations appréciables (VON PAL [1055]). In vitro, les extraits pancréatiques sont sans action sur les solutions de glucose, comme sur la glycolyse sanguine (sous réserve d'observations récentes dont nous traiterons plus loin) et les circulations artificielles de glucose à travers le pancréas ne montrent pas sa disparition plus rapide qu'à travers aucun autre tissu. L'action du pancréas n'est donc pas locale.

II. SECONDE HYPOTHÈSE, adoptée et défendue par MINKOWSKI : *Le pancréas abandonne au sang une substance qui agit hors du pancréas dans l'économie.* C'est la théorie de la sécrétion interne. Comment agit cette substance ?

α. — Si le diabète, ainsi que l'ont cru et défendu certains auteurs, comme SCHIFF [1191], GAGLIO [484], LEO [786] et LORAND [863], était dû à la présence dans l'organisme d'une substance diabétogène, le pancréas agirait en sécrétant une sorte d'antitoxine capable de neu-

traliser ce poison. Il n'en est pas ainsi, car la transfusion du sang d'un chien diabétique dans la veine d'un chien sain n'est pas, chez ce dernier, suivie de glycosurie.

Bien plus, si on enlève à un chien presque tout son pancréas, ne lui en laissant que juste assez pour éviter le diabète, et qu'on transfuse à ce chien, à la limite du diabète et saigné à blanc, la totalité du sang d'un chien diabétique, l'animal ne devient pas glycosurique: le sang diabétique n'est donc pas diabétogène (HÉDON, [566]).

La preuve n'est d'ailleurs pas absolument formelle, et l'on pourrait objecter que l'animal sain possède la fonction antitoxique et détruit le poison diabétogène. LÉPINE et BOULUD [815] ont montré l'existence d'un pouvoir antitoxique très réel du pancréas vivant.

β. — Reste donc la théorie à peu près universellement admise suivant laquelle le pancréas agit par sa sécrétion interne en permettant à l'organisme d'utiliser le glucose. En particulier, et malgré les critiques souvent spécieuses de PFLÜGER, « les expériences de greffe prouvent de façon irréfutable que le pancréas fonctionne comme glande vasculaire sanguine » [568].

Le mécanisme par lequel la sécrétion interne du pancréas ainsi établie peut régler l'utilisation du sucre a été étudié dès les premiers travaux de l'École de Strasbourg. Néanmoins, nous n'en traiterons pas ici, réservant pour un chapitre ultérieur les hypothèses et les discussions sur ce sujet.

Les données de l'histologie et de la chimie apportent en effet une argumentation sans laquelle un exposé serait très incomplet. La question du mode d'action de la sécrétion pancréatique sur le métabolisme hydrocarboné sera donc rapportée à la fin de ce travail dont elle formera comme la conclusion (IV^e partie).

APPENDICE

La question des suppléances.

Avant d'aborder le chapitre de la démonstration histologique de la sécrétion interne du pancréas, nous placerons, comme en marge du classement logique des idées, un paragraphe aberrant sur la question des suppléances :

Le pancréas peut-il être suppléé par d'autres organes dans sa fonction endocrinienne ?

La suppléance de sa fonction externe avait été étudiée depuis longtemps. L'hypertrophie duodénale compensatrice, notée par THIROLOIX [1267], est déniée par PFLÜGER [1096], avec examen histologique à l'appui. Les cellules duodénales du dépancraté ne présentent pas le caractère de cellules pancréatiques.

En ce qui concerne la fonction endocrine, HÉDON [565], dès 1891, pose nettement la question. Chez des chiens à glycosurie intermittente, le pancréas n'est-il pas suppléé par d'autres organes, lors des périodes aglycosuriques. MINKOWSKI répond franchement par la négative [975 et 976] : aucun organe ne peut remplacer le pancréas dans son rôle sur l'utilisation des hydrates de carbone. En effet :

1° L'extirpation totale du pancréas est nécessairement suivie de diabète à forme grave.

2° Il n'est pas d'autre organe dont l'ablation entraîne un diabète véritable, régulier et continu.

REALE et DE RENZI [1132 et 1141] avaient cru obtenir le diabète par extirpation des glandes salivaires. Ce prétendu diabète n'était qu'une glycosurie traumatique, car MINKOWSKI [975], répétant l'expérience, n'obtint qu'une glycosurie faible, fugace, inconstante, et nullement comparable au diabète par extirpation du pancréas.

En outre, si l'on enlève le pancréas à des chiens dont on a extirpé préalablement les glandes salivaires, et quoi qu'en ait dit PFLÜGER [1097], le diabète apparaît avec tous les caractères de gravité du diabète pancréatique. Ces faits ont été confirmés par HÉDON [576, p. 85].

Quant à la glycosurie par ablation du duodénum, suivant REALE et DE RENZI [1141] et suivant PFLÜGER [1098], elle paraît traumatique et ne présente pas non plus les caractères d'un diabète véritable (voir ci-dessus) discussion de la théorie nerveuse du diabète).

Enfin la glycosurie qui suit parfois la thyroïdectomie ne présente pas davantage le caractère de diabète grave, et, nulle part, la présence des thyroïdes n'a suppléé l'absence du pancréas [976].

Comment d'ailleurs expliquer des diabètes progressifs à évolution lente comme ceux obtenus par extirpation partielle, si l'on admet les suppléances. Elles auraient, en pareil cas, tout le temps de s'établir (JACOB [647]).

Les expériences récentes sur des chiens maintenus par l'insuline en survie prolongée (E. et L. HÉDON [590]) ne montrent non plus aucun indice d'une suppléance fonctionnelle par l'activité d'autres organes.

En somme, et malgré les expériences de T. CAHANE et M. CAHANE [234] assez semblables à celles de REALE et DE RENZI, on peut considérer la fonction antidiabétique du pancréas sur la consommation du sucre comme lui appartenant en propre (MINKOWSKI [976]).

CONCLUSION

Pour résumer d'une façon presque synoptique l'ensemble des faits exposés dans ce chapitre en faveur de l'existence d'une sécrétion interne du pancréas telle que son absence entraîne l'apparition du diabète sucré, nous croyons devoir citer ici, dans leur texte, les conclusions mêmes de HÉDON [584, p. 134].

« La théorie de la sécrétion interne du pancréas et du diabète pancréatique par déficit de cette sécrétion s'appuie actuellement sur les données suivantes :

« 1° Glycosurie permanente et symptômes de diabète gravé consomptif après l'extirpation totale du pancréas ; absence de glycosurie après l'extirpation partielle (VON MERING et MINKOWSKI, 1891).

« 2° Diabète atténué dans certains cas d'extirpation incomplète et transformation du diabète léger en diabète grave par extirpation ou atrophie spontanée du fragment de glande conservé (MINKOWSKI, HÉDON, SANDMEYER).

« 3° Absence de glycosurie lorsque le fragment de glande épargné (queue inférieure du pancréas) est transplanté sous la peau du ventre à travers une boutonnière de la paroi abdominale laissant passer le pédicule vasculo-nerveux mésentérique de la portion transplantée. Glycosurie immédiate et diabète grave lorsque la dépancréatation est complétée ultérieurement par l'extirpation du fragment de glande laissé sous la peau (MINKOWSKI, HÉDON).

« *Variantes.* — a) La ligature de la section du pédicule mésentérique du fragment de glande laissé sous la peau, qui sépare complètement des plexus nerveux abdominaux le dernier reste de glande, n'équivaut pas, comme résultat immédiat, à l'extirpation du greffon. Dans ces conditions, si la nutrition du greffon est suffisamment assurée par les vaisseaux collatéraux de la paroi abdominale et les anastomoses vasculaires nouvellement formées dans le tissu cellulaire sous-cutané, la suppression des vaisseaux et nerfs du pédicule mésentérique n'amène pas une glycosurie immédiate ou n'occasionne qu'une glycosurie passagère, et le diabète ne se développe que tar-

divement, par atrophie progressive du fragment transplanté; ou bien la ligature du pédicule mésentérique détermine l'apparition de la glycosurie dans le cas d'une vascularisation collatérale insuffisante, mais l'action du greffon se manifeste cependant encore par une atténuation du diabète.

« *b*) La difficulté de réussite de cette dernière expérience provient de la suppression de l'apport artériel principal au greffon. Si, dans la section du pédicule mésentérique de la greffe, on épargne l'artériole nourricière, le résultat est plus constant. Après section de toute la lame mésentérique, moins l'artère, il n'y a pas de glycosurie (MINKOWSKI).

« *c*) Si, pour parer à certaines objections de PFLÜGER, on apporte un soin tout particulier à l'énervation du pédicule mésentérique de la greffe (section de tous les éléments du pédicule, sauf l'artériole, dilacération de la tunique adventice de l'artériole, pour rompre les plexus nerveux microscopiques qui l'accompagnent, section de toutes les adhérences péritonéales au point d'insertion du pédicule à la paroi), la glycosurie n'apparaît pas dans le premier jour et le diabète ne se développe que très tardivement et d'une manière progressive, parallèlement à l'atrophie du greffon.

«

« 4° Absence de diabète ou production d'un diabète atténué quand la dépancréatation est pratiquée sur un chien en « parabiose » avec un autre chien.

« 5° Absence de diabète après dépancréatation de chiennes pleines, à la fin de la portée; apparition de la glycosurie après extraction des fœtus par opération césarienne (CARLSON et DRENNAN), non corroboré. »

Les faits correspondant à ces deux derniers paragraphes (4 et 5) seront exposés plus loin, à propos de la recherche, dans les humeurs, du principe de la sécrétion interne du pancréas.

CHAPITRE SECOND

DÉMONSTRATION HISTOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

La partie histologique de la discussion nous retiendra moins longtemps que la partie physiologique. Sans en vouloir diminuer la valeur, nous estimons, en effet, que son exposé détaillé sortirait du cadre de ce travail. Plus modestement, nous ajouterons qu'il entraînerait l'auteur sur un terrain qui ne lui est pas familier. Aussi, nous bornerons-nous à l'étude des principaux travaux.

La question a pu être considérée d'un triple point de vue : Histologie descriptive et comparée ; expérimentation ; anatomie pathologique.

I. — HISTOLOGIE DESCRIPTIVE

A. — Les données antérieures à LAGUESSE n'apportant rien à la notion des sécrétions internes du pancréas, nous ne nous y attardons pas : comme nous l'avons dit plus haut, c'est entièrement au P^r LAGUESSE, de Lille, qu'on doit d'avoir démontré la localisation insulaire de la fonction endocrine du pancréas, tant par l'observation anatomique et l'histologie comparée que par l'histophysiologie expérimentale.

Dans sa leçon inaugurale (1869), LANGERHANS [756] avait bien noté l'existence de formations particulières constituées par une accumulation de petites cellules régulièrement polygonales (9 à 12 μ) à corps homogène, brillant, réfringent ; à noyau clair et rond, sans gros nucléole, facilement reconnaissables grâce à leur éclat particulier. Il n'en proposa aucune explication : « J'avoue ouvertement, dit LANGERHANS, que toute possibilité d'explication me manque », et,

peut-être aurait-on oublié ce travail si LAGUESSE, trop modeste, n'avait donné à ces amas cellulaires (« Zellhäufchen »), le nom de LANGERHANS, gardant le mérite de les avoir animés d'une signification physiologique bien définie. Les « Zellhäufchen » de l'histologiste berlinois avaient été assez peu remarqués puisqu'ils furent redécouverts sous des noms divers par différents auteurs qui suivirent, sans plus de précisions sur leur valeur physiologique.

Retrouvés en 1879 par RENAUT [1136], qui fait du pancréas un organe lymphoglandulaire, présentant des « points folliculaires » à partir desquels rayonneraient les cordons pancréatiques, ils furent décrits à nouveau KÜHNE et LÉA [714], sous le nom d'amas intertubulaires (« intertubuläre Zellhäufchen »). KÜHNE et LÉA attirèrent l'attention sur la circulation caractéristique des amas cellulaires (pelotons de capillaires tortueux irrégulièrement dilatés).

Un historique très complet de la question a été présenté par LAGUESSE [736], dans un article du *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, où il présente en outre ses propres travaux en un long développement.

B. — Reprenant la question en 1893, LAGUESSE fut frappé, dès le début, par l'aspect de « glandes vasculaires sanguines » de ces îlots, par la nature nettement épithéliale de leurs éléments, et aussi, par leur volume et leur abondance chez le nouveau-né, montrant leur importance dès l'origine. S'attachant à leur étude, il se prit à suivre leur développement chez l'embryon. Dans une note préliminaire présentée en 1893 à la Société de Biologie [735], il résume ainsi l'histogenèse des Zellhäufchen ou îlots de LANGERHANS :

« Les îlots naissent de petits groupes d'acini confluents ; la lumière centrale disparaît ; les vaisseaux dissocient la masse, la creusent de vésicules closes. Plusieurs fois au cours de l'accroissement de la glande, il y a transformation réciproque d'îlots en acini et inversement. Les îlots diminuent à mesure que le fœtus est plus âgé. » Le diabète artificiel était déjà connu et la notion de sécrétion interne proposée pour le pancréas. Laguesse ne manque pas d'en tirer parti, et dès cette note préliminaire, il prend position, localisant nettement dans les îlots qu'il ne craint pas d'appeler « endocrines », la sécrétion interne du pancréas :

« Le processus (d'histogénèse) représente donc un mode d'accroissement de la glande. Mais, en outre, bien avant que le pancréas ne fonctionne comme glande digestive, des granules de sécrétion se

sont accumulés dans la zone des cellules. Puis au moment où, dans l'îlot de LANGERHANS (sorte de petites glandes vasculaires par leur structure), les cellules sont entrées en contact intime avec le sang, une partie d'entre elles s'y sont comme dissoutes ; dans d'autres, les granules se sont résorbés. Il semble donc logique de supposer, sous toute réserve, que nous sommes ici en présence d'une manifestation de la sécrétion interne, sécrétion se continuant pendant toute l'existence, mais très développée et précédant l'externe au cours de la vie fœtale. Plus tard, chaque groupe passerait successivement de l'état acineux à l'état d'îlot plein (endocrine), et réciproquement, fournissant ainsi, alternativement, par une sorte de balancement régulier, sécrétion interne et sécrétion externe ».

LAGUESSE reprit et développa sa pensée dans un mémoire paru en 1894 [736]. Nous ne pouvons mieux faire que d'en citer le texte décrivant les îlots : « Ce sont des amas généralement arrondis ou ovalaires, suivant les espèces..... ; leurs éléments constitutants sont de petites cellules assez régulièrement polyédriques, parfois cylindriques, souvent très inférieures comme taille aux éléments glandulaires des culs-de-sac. Isolées sur le tissu frais après un court séjour dans le liquide de Müller, elles se distinguent par leur aspect brillant, leur éclat particulier ; après fixation, leur protoplasme est homogène, sans granulations ou à peu près. Elles prennent très peu le colorant, et par ce caractère, tranchent et se reconnaissent facilement au milieu des éléments granuleux fortement colorés des alvéoles. En revanche, elles ont un noyau souvent plus volumineux, quelquefois allongé ou irrégulier, beaucoup plus colorable et généralement dépourvu de gros nucléole. Souvent, les contours sont indistincts et l'amas paraît formé d'une masse de protoplasma parsemée de nombreux noyaux serrés. Ils sont très fortement vascularisés (véritables glomérules capillaires). Leurs rapports avec le tissu glandulaire et leur rôle sont encore imprécis ».

En somme, ces formations présentent tous les caractères considérés, beaucoup plus tard, par GLEY, comme preuves histologiques de la nature endocrinienne d'une glande. On y trouve en effet le manque de conduits excréteurs, la pénétration de nombreux vaisseaux sanguins, les éléments cellulaires ordonnés par rapport aux vaisseaux efférents, la présence évidente d'un matériel de sécrétion, plus ou moins nettement polarisé au contact des capillaires, et que les îlots perdent peu à peu en diminuant de volume.

Depuis ce mémoire, LAGUESSE n'a cessé de travailler la question

des îlots qui devraient porter son nom. Il a suivi leur histoire dans la série phylogénique comme dans l'ontogénèse.

C. — L'étude du pancréas des ophidiens confirma le caractère endocrinien des cellules insulaires. La séparation, non seulement histologique, mais anatomique, des tissus endocrine et exocrine du pancréas fut observée pour la première fois en 1895 [736^{bis}], chez le *Crenilabrus melops* et confirmée dans le cas des autres Poissons osseux.

Cette découverte fut appuyée par les recherches de DIAMARE, auteur de mémoires très complets sur l'anatomie comparée des îlots de LANGERHANS, particulièrement chez les Poissons Elasmobranches et chez les Reptiles. Diamare [368] conclut à l'existence d'« une base anatomique réelle pour la conception qui attribue au pancréas une sécrétion interne, les îlots de LANGERHANS présentant un tissu particulier, distinct du tissu zymogène, constant dès les premiers jours de l'évolution, et semblable, par sa constitution, aux parathyroïdes internes et externes ».

Avec KULIABKO [372], il vit chez certains Téléostéens, tels *Lophius piscatorius*, les îlots, bien séparés et histologiquement purs de tissu zymogène, rester sans action sur l'empois d'amidon, à la différence du pancréas zymogène de ces mêmes poissons, très riche en amylase.

Une revue générale récente [371] expose très complètement la question. RENNIE [1137] décrivit également, chez les Téléostéens, un îlot principal central, souvent isolable, encapsulé, bien distinct du pancréas exocrine et dont en 1905 [1138] et en 1907 [1139], il essaya l'effet sur le diabétique, précédant la démonstration de MACLEOD d'une origine insulaire de la sécrétion interne du pancréas.

JACKSON [646] a récemment complété l'étude du pancréas endocrine des Téléostéens, et nous avons déjà fait allusion à l'expérience capitale de MACLEOD [899] complétant celle de DIAMARE et KULIABKO : L'îlot principal des Téléostéens fournit un produit puissamment antidiabétique, alors que l'extrait du pancréas acineux de ces mêmes poissons est sans action sur la glycémie.

Cependant, même chez les Téléostéens (SW. VINCENT [1309] l'a montré pour le brochet), l'îlot principal est loin d'être parfaitement isolé. Il montre des transitions avec le tissu exocrine à la périphérie et parfois des coulées exocrines qui y pénètrent au loin.

Malgré des critiques comme celle de MEYENBURG [967], la démonstration de Macleod garde sa valeur.

D. — Ici se pose la question des interrelations entre les deux tissus glandulaires du pancréas, exocrine et endocrine, qui fut l'occasion de discussions plus longues que pratiquement fertiles.

1. — Pour certains auteurs, comme OPIE [1051], SAUERBECK [1183 et 1184], SZOBOW [1255], VISENTINI [1313], VAN RYNKBERK [1167], DIAMARE [367 à 371], les îlots sont seuls responsables de la sécrétion interne du pancréas. Ils constituent un tissu parfaitement différent du tissu acineux, avec lequel ils sont en simple contigüité, mais sans liaison aucune, et plusieurs histologistes ont décrit une membrane de séparation isolant les amas endocriniens des acini exocrines.

SCHMIDT [1192] a observé qu'une injection colorée poussée par le canal de Wirsung ne colore pas les îlots.

2. — Pour d'autres, les îlots ne sont pas seuls responsables de la sécrétion interne du pancréas, et les cellules acineuses pourraient être considérées comme bipolaires, exocrines par le sommet orienté vers le conduit excréteur, endocrines par la base en contact avec les vaisseaux. Telle fut l'opinion défendue par KARAKASCHEFF [660], par HERXHEIMER [605 et 606], par HANSEMAN [551], et surtout par PENDE [1086] et par LOMBROSO [851, 853, 855, 856] qui conclut formellement :

« Les deux tissus épithéliaux du pancréas concourent à sa fonction endocrine. »

Plus récemment, CÉTEL [1042], SEYFARTH [1212] et VISCO [1312] soutiennent encore l'hypothèse d'une origine mixte de la sécrétion interne du pancréas, hypothèse abandonnée, avec raison, par la grande majorité des physiologistes contemporains.

3. — Enfin, une théorie intermédiaire a été envisagée et chaudement défendue par LAGUESSE : celle de la transformation possible des éléments endocriniens en éléments acineux et inversement, chaque groupe cellulaire passant successivement de l'état acineux à l'état d'îlots pleins (endocrines) et réciproquement, fournissant ainsi, par une sorte de balancement alternatif, sécrétion interne et sécrétion externe. C'est le principe de la théorie du « balancement », formulée par LAGUESSE dès sa note préliminaire, citée plus haut dans son texte.

Cette théorie a pour origine l'observation de LEWASCHEW [836], d'ailleurs infirmée par OPIE [1051], que l'excitation prolongée du pancréas par la pilocarpine provoquerait la transformation des acini en îlots.

Ainsi donc, dans l'hypothèse de LAGUESSE, non seulement les cellules acineuses, exocrines, et les cellules insulaires, endocrines, ont une origine histologique commune, mais, au cours du développement, et même dans certaines circonstances chez l'adulte, elles peuvent se transformer les unes dans les autres, suivant un balancement à la fois morphologique et fonctionnel. Répondant à son principal contradicteur DIAMARE (v. plus haut), LAGUESSE [737] rapporte l'expérience suivante : Chez des couleuvres à jeun, les îlots sont très nombreux ; après un abondant repas, ils diminuent pour faire place au tissu acineux. Suivant les circonstances, il y a donc passage d'une forme à l'autre.

DALE [347] observa également des formes intermédiaires dans la glande normale en activité.

SW. VINCENT et THOMPSON [1311] ont obtenu, chez des chiens et des pigeons inanitiés, une augmentation du nombre des îlots. Le nombre des îlots redevient normal si l'on cesse l'inanition. L'augmentation du nombre des îlots a été observée aussi par Sw. VINCENT chez le rat au régime hydrocarboné exclusif et chez la grenouille privée de sa rate par extirpation.

TIBERTI [1279] a vu le pancréas, sclérosé après ligature des conduits (v. plus loin), présenter des formes de régénération, ce qui s'oppose à la théorie séparatiste exclusive.

LAGUESSE [741, 742, 744] a confirmé les expériences de VINCENT et THOMPSON : Des lots de pigeons, aussi homogènes que possible, ont été inanitiés, puis nourris à nouveau. Des individus ont été prélevés au début de l'expérience, à la fin de la période d'inanition ou après réalimentation : Chez les animaux inanitiés depuis plusieurs jours, le nombre des îlots a presque doublé ; chez les pigeons nourris à nouveau, il est retombé au chiffre initial et normal.

La disparition temporaire des îlots ne peut s'expliquer par leur destruction, car on n'observe pas de figures de dégénérescence. On observe au contraire des formes de transition insulo-acineuses. Force est donc d'admettre la transformation en acini, et LAGUESSE conclut en faveur de la théorie du balancement.

II. — HISTOPHYSIOLOGIE

L'histophysiologie du pancréas endocrine a été étudiée, d'une part en suivant l'histogénèse de la glande, d'autre part, en observant son

mode de dégénérescence, soit après ligature des conduits excréteurs, soit après surmenage obtenu par différents artifices expérimentaux.

A. — Histogénèse.

Une première observation, mise à profit dans les premiers travaux sur l'insuline, fut l'existence de la fonction endocrine du pancréas chez le fœtus avant la formation de la trypsine (IBRAHIM [632]) : la sécrétion interne précède la sécrétion externe.

D'autre part, ARON [72, 73, 74, 77] a récemment montré que les îlots de LANGERHANS apparaissaient en même temps que la fonction glycogénique du foie, à une époque variable suivant l'espèce animale considérée. Pour lui, 2 générations d'îlots se succèdent chez les mammifères, au cours de l'ontogénèse [72] : 1° Une génération d'îlots primitifs, transitoires, homologues du tissu hépatique ; ils ont même origine ; leur signification physiologique est obscure. 2° Une génération d'îlots fonctionnels définitifs auxquels on doit réserver le nom de LANGERHANS, les îlots primitifs étant ceux de LAGUESSE. Les îlots de LANGERHANS vrais ou îlots fonctionnels diffèrent nettement, par leurs caractères morphologiques, des îlots dits primitifs. L'époque de leur apparition est très variable suivant les espèces animales (mouton : 3^e mois de la vie intra-utérine ; homme : 4^e mois de la vie intra-utérine ; porc : après la naissance). Leur apparition concorde avec l'établissement de la fonction glycogénique du foie.

Pareille observation a été faite au cours du développement des Batraciens (ARON et ALFONSI [78]).

Ces constatations histologiques ne peuvent que prouver l'existence d'une sécrétion interne du pancréas, contrôlant la fonction glycogénique du foie, ou du moins, réglant le métabolisme hydrocarboné.

B. — Étude des dégénérescences.

L'histophysiologie du pancréas a été envisagée à un autre point de vue, en quelque sorte inverse du précédent : il s'agit du mode de dégénérescence de la glande, soit après ligature de ses conduits excréteurs, soit après surmenage par des régimes ou des injections expérimentales.

I. — Dégénérescence après ligature des conduits. — La dégénérescence scléreuse du pancréas après ligature ou obturation des

conduits excréteurs a été observée dès les premiers essais, ainsi que nous l'avons signalé plus haut (PAVLOW [1073], ARNOZAN et VAILLARD [70]).

HÉDON [576, p. 48] a noté plusieurs fois la dégénérescence des fragments de pancréas « greffés » sous la peau de l'abdomen. Il y a pu déceler des acini jusqu'à 30 et 40 jours après l'intervention, mais reconnaît que la survie n'est pas indéfinie, et que la greffe arrive toujours à s'atrophier au bout d'un temps plus ou moins long, lors même que son pédicule vasculaire reste intact. Dans un fragment de pancréas atrophié, et laissé en place, presque tout le pancréas ayant été antérieurement extirpé, HÉDON, aidé de l'histologiste VIALLETON, observa une dégénérescence scléreuse, respectant des éléments épithéliaux groupés en amas, rappelant plus ou moins vaguement la forme des lobules pancréatiques, dont ils ne reproduisent pas du tout l'arrangement normal. HÉDON ne paraît pas avoir songé à des cellules endocrines, car il interprète plutôt dans le sens d'une destruction fonctionnelle totale du pancréas et d'une suppléance par un autre organe [576, p. 80].

Dans une série de travaux présentés en 1895, MOURET [996 à 998] a décrit les modifications observées dans le pancréas du lapin ou du chien, 3 à 4 mois après ligature du Wirsung, ou après injection d'huile, suivie de ligature du canal. Dans ces conditions, les animaux ne sont pas devenus glycosuriques, malgré la dégénérescence du pancréas avec dilatation des voies efférentes, puis sclérose à point de départ canaliculaire et « retour des éléments à l'état embryonnaire ».

L'examen des greffes du pancréas chez le chien, suivant la méthode de HÉDON, montra des phénomènes de sclérose du même ordre. Il n'est point fait mention du sort des îlots.

En 1900, SCHULZE [1198] montra que si, chez le cobaye, les acini dégénèrent 40 à 80 jours après ligature en masse d'un fragment de pancréas, les îlots de LANGERHANS survivent dans le fragment isolé et dégénéré, l'animal restant aglycosurique. De cette observation, SCHULZE conclut à appuyer l'hypothèse de LAGUESSE : indépendance des îlots vis-à-vis de la fonction exocrine, et localisation de la fonction endocrine au niveau des îlots. « Puisque l'extirpation totale du pancréas amène le diabète, puisque l'atrophie qui suit la ligature ne se produit pas, ce sont bien les parties de la glande résistant à cette atrophie, les îlots, qui exercent, par une sécrétion interne, une influence sur l'utilisation des matières sucrées ».

Ces données furent confirmées par SZOBOWEŁ [1255], dont les expériences ont porté sur des chiens, des lapins et des chats. L'examen des pièces montre qu'il y a d'abord prolifération des conduits, qui cherchent à rétablir la continuité avec l'intestin. S'ils n'y parviennent pas, il y a dégénérescence du parenchyme et prolifération du conjonctif. Les îlots survivent, intacts, à quelques altérations près. Aucun des animaux n'est devenu glycosurique. Au 400^e jour après résection du canal, le pancréas digestif est tout à fait atrophié ; les îlots demeurent, maintenus sans doute par leur activité fonctionnelle.

L'étude de fragments de pancréas transplantés appuie ces observations.

LAGUESSE et son élève GONTIER DE LA ROCHE [524, 739 et 747] reprennent la question en 1902, avec une légère modification de la technique de SCHULZE sur le cobaye. Ils sectionnent entre 2 ligatures le canal excréteur et écartent du reste du pancréas les 2 portions liées. Les résultats peuvent être ainsi résumés : au 7^e jour, les acini ont complètement disparu. Il ne reste que les canaux excréteurs ramifiés et les îlots. L'arbre glandulaire reprend l'aspect embryonnaire des tubes pancréatiques primitifs, qui donneront eux-mêmes quelques pseudo-acini, vite étouffés, et surtout de nombreux îlots endocrines. En résumé, alors que les acini, portion exocrine, se détruisent complètement en moins de 8 jours après la ligature, les îlots persistent avec leur structure caractéristique et ne cessent de s'accroître. Ces portions de la glande ont donc, seules, conservé leur fonction, et, dans les conditions où est placé le fragment d'organe auquel elles appartiennent, cette fonction ne peut être qu'une fonction interne. L'absence de glycosurie, observée par SZOBOWEŁ chez le lapin dans le cas où la totalité du pancréas a subi des modifications analogues, ne peut plus guère s'interpréter autrement. Les îlots persistants représentent donc bien la portion endocrine de la glande.

L'examen du pancréas de lapin, non plus seulement quelques semaines ou quelques mois, mais jusqu'à 3 ans et plus après la section du canal entre deux ligatures, montre également la disparition complète des acini et de l'arbre excréteur et la conservation des îlots, particulièrement nombreux au niveau de la queue de l'organe. « L'opération a donc bien provoqué la dissociation morphologique et fonctionnelle de la glande en ses deux composants : l'un exocrine est devenu inutile et a disparu ; l'autre, endocrine, a persisté dans son intégralité, très vraisemblablement parce que sa conservation était indispensable à l'organisme pour perpétuer la fonction interne du

pancréas et particulièrement pour assurer les transformations et l'utilisation des matières sucrées... C'est cette partie seule de la glande qui a pu préserver du diabète les animaux en expérience ».

Dans certains cas, d'ailleurs, il y a glycosurie passagère. Vers le 2^e mois, il y a fléchissement du tissu insulaire, qui survit chez le lapin, mais qui, chez le chien, peut être vaincu et dégénère à son tour.

LAGUESSE et GONTIER DE LA ROCHE [524] virent immédiatement le parti qu'on pouvait tirer de cette dissociation des tissus, et la possibilité de préparer, à partir de pancréas dégénérés, des extraits de tissu insulaire pur, utilisables sur le chien dépancraté.

Nous rappellerons plus loin leurs essais qui d'ailleurs échouèrent.

Les résultats de SCHULZE, de SZOBOWE et de LAGUESSE furent confirmés dans leur ensemble par DALE [347] chez le chien, le chat et le lapin, et par DIAMARE [370], chez la grenouille.

Bien que classiques, ces données appellent certaines réserves à la suite d'expériences contradictoires comme les suivantes :

SAUERBECK [1183 et 1184] vit les lapins à canaux pancréatiques liés présenter de la glycosurie vers le 30^e jour. Sacrifiés à cette époque, leur pancréas n'aurait pas montré d'îlots.

LOMBROSO [850], chez des chiens à canaux pancréatiques liés, puis réséqués, avec un minimum de causes d'inflammation, voit le pancréas très peu modifié : le volume de l'organe est diminué, le tissu conjonctif augmenté, les acini sont conservés. Chez le pigeon, dont les lobes pancréatiques peuvent être isolés, la ligature du conduit de l'un des lobes ne provoque pas grande modification par rapport aux lobes témoins. Après altération par distension, l'épithélium reprend son aspect primitif. Il y a densification du tissu conjonctif et diminution du nombre des îlots de LANGERHANS.

En réalité, il semble bien que les résultats puissent varier avec les espèces animales et surtout que la dissociation des deux sécrétions, interne et externe, soit seulement temporaire, la dégénérescence des acini précédant plus ou moins celle des îlots.

Ainsi, chez le pigeon, il y aurait transformation, puis retour à la normale des éléments glandulaires ; chez le chien, dégénérescence d'une partie seulement des acini ; chez le lapin, dégénérescence des acini 4 à 5 jours après la ligature, persistance relative des îlots, qui dégénèrent à leur tour du 40^e au 50^e jour [862].

Ces faits sont d'ailleurs en contradiction avec les observations de LAGUESSE.

DIAMARE [369] aurait vu les îlots disparaître aussi bien que les acini consécutivement à l'injection d'huile dans les canaux excréteurs du pancréas de chien.

PENDE [1084 à 1086] présente des objections analogues : absence de glycosurie chez des animaux à pancréas complètement dégénéré, îlots comme acini. Il y ajoute l'observation d'un lapin, qui rappelle assez celles que présentèrent HÉDON [571 et 572] et MOURET [997]. A l'inverse des précédents animaux, aglycosuriques malgré la destruction de leur tissu insulaire, ce lapin aurait présenté, un mois après la ligature du canal de Wirsung, une glycosurie abondante, s'établissant progressivement, puis disparaissant de même, l'animal gardant son poids et son état général excellent. L'animal, sacrifié 3 mois après l'intervention, et plus d'un mois après la cessation de sa glycosurie, présentait un pancréas dégénéré, mais contenant des îlots [1085].

VISENTINI [1313], sur un chien observé 212 jours après ligature et urinant 5 grammes de glucose par litre, trouva des îlots normaux.

D'après TIBERTI [1280], 15 jours après la ligature des conduits chez le lapin, les îlots gardent l'aspect normal. 1 à 5 mois après la ligature, on observe, dans un tissu acineux modifié, des amas épithéliaux, les uns très différents des îlots normaux, les autres semblables à ces îlots. Dans le tissu sclérosé, TIBERTI a observé des formes de régénération. A partir du 5^e mois, l'animal maigrit et devient glycosurique.

Enfin, PRATT et SPOONER [1118] estiment que si l'on prend soin de lier exactement tous les conduits excréteurs du pancréas de chien, la glande entière dégénère, et l'on ne peut plus trouver trace d'îlots, pas plus que d'acini. Cependant l'animal ne serait pas glycosurique ; sa tolérance aux hydrates de carbone serait seulement très diminuée.

LAGUESSE [738 et 745] a répondu par avance à beaucoup de ces objections : Suivant l'animal expérimenté, la suppression des voies d'excrétion du pancréas peut aboutir à des résultats variables : les acini dégénèrent, le fait n'est pas douteux ; puis les îlots dégénèrent à leur tour ; suivant les cas, ou bien leur dégénérescence est définitive, et le diabète peut s'installer comme chez le chien, ou bien, après une période de fléchissement que traduit une glycosurie transitoire, l'effort de régénération l'emporte sur le processus de dégénérescence, et l'animal redevient normal, comme c'est le cas général chez le lapin.

ALLEN [33], répondant à une question de CARLSON (American Medical Association), a résumé le débat en quelques mots : Deux facteurs sont à considérer quant à la dégénérescence des îlots après ligature

du canal excréteur : l'espèce animale et le temps écoulé après la ligature. Pour le lapin et le cobaye, les îlots persistent très longtemps après la dégénérescence des acini, les animaux ne deviennent pas diabétiques. Peut-être en les suivant très longtemps, ou par l'administration d'un régime riche en hydrates de carbone, observerait-on chez eux le diabète. Chez le chien, la ligature détermine la dégénérescence des îlots et des acini. Les acini disparaissent les premiers, et l'animal n'est pas glycosurique ; puis, à leur tour, les îlots dégèrent, et le chien fait un diabète atténué du type dit Sandmeyer. Jamais on n'a pu montrer, chez le chien, des îlots survivant indéfiniment à la ligature des conduits excréteurs, comme les auteurs l'ont observé chez le lapin.

Chez le chien jeune, FISHER [446] a pu observer une régénération de tissu pancréatique à partir du canal pancréatique lié et sectionné au cours d'une pancréatectomie.

Plus de 50 centigrammes de tissu pancréatique normal ont pu se développer ainsi en l'espace de 8 mois. Même transplanté sous la peau d'un autre animal de même espèce, le tissu du conduit pancréatique prolifère en donnant du nouveau tissu canaliculaire.

L'ensemble des faits appuie fortement l'hypothèse d'une sécrétion interne du pancréas localisée au tissu insulaire.

L'étude histologique des extirpations partielles de la glande est encore plus probante : Des chiens partiellement dépancrétés par JACOB [647], les uns deviennent diabétiques, les autres ne le deviennent pas. En comparant l'examen histologique du reste de pancréas chez les premiers et chez les seconds, l'auteur a été frappé du contraste entre le nombre et le volume des îlots, grand chez les non-diabétiques, faible chez les diabétiques.

Ces observations ont été confirmées par ALLEN et par HOMANS, partis d'un autre point de vue (Voir plus loin).

2. — *Dégénérescence provoquée par surmenage de la fonction endocrine du pancréas.* — La pathogénie du diabète est nettement hors de notre sujet ; aussi n'insisterons-nous pas sur le rôle bien connu d'un régime trop riche en hydrates de carbone dans l'aggravation de cette maladie.

L'histophysiologie a cherché à matérialiser cette donnée par surmenage expérimental de la fonction endocrine du pancréas. Dans l'esprit des auteurs, l'observation des modifications cellulaires provoquées par le surmenage devait localiser la fonction. Une dégéné-

rescence des îlots chez les animaux devenus diabétiques confirmerait la théorie insulaire de la sécrétion interne du pancréas.

La mise en tension fonctionnelle des cellules insulaires a été recherchée au moyen du régime ou d'injections hyperglycémiantes sans autre intervention, et au moyen des mêmes artifices sur des animaux à pancréas diminué par extirpation partielle.

Sur les animaux à pancréas intact, ni l'ingestion de grandes quantités d'hydrates de carbone, ni les injections répétées de glucose, continuées pendant des mois, ni les injections d'adrénaline ou de phloridzine répétées également pendant très longtemps, n'ont permis aux expérimentateurs de constater de lésions pancréatiques, de noter aucune modification des cellules insulaires. Les animaux suralimentés en hydrates de carbone au point d'être maintenus en état de glycosurie pendant des mois (FRUGONI et STRADIOTTI [476]) redeviennent normaux dès qu'on cesse le régime ou les injections ; leur métabolisme hydrocarboné n'est pas troublé, et leurs îlots de LANGERHANS se montrent normaux comme nombre, comme constitution, comme rapports et comme vascularisation.

Si LAZARUS [781] affirme avoir trouvé chez des cobayes soumis à la phloridzine ou à l'adrénaline des îlots atrophiés et hyperplasiés, le fait est infirmé par SCHMIDT [1192], par HEIBERG [594] et par TIBERTI [1280 *bis*].

Ce dernier, examinant des pancréas de cobaye et de lapin phloridzinés, ou adrénalinés pendant plusieurs mois, y a trouvé des îlots normaux comme nombre, comme dimensions et comme structure.

DIAMARE [369] n'a pas vu l'injection de sucre à des Téléostéens modifier la structure de leur îlot principal.

J. LÉPINE [787] ne put confirmer les expériences de SZOBOWEY [1255] qui avait dit observer, sur le chien, des lésions des îlots après injection de glucose.

Plus récemment, ALLEN [32 et 40] n'obtint pas davantage un aspect pathologique des îlots chez des chiens normaux soumis à un régime hydrocarboné excessif ou à des injections de glucose : l'animal se défend par la glycosurie et par des troubles digestifs qui évacuent l'excès de sucre et l'empêchent de surmener le pancréas. Chez les animaux à pancréas réduit par exérèse partielle, il n'en va pas de même. Sur les animaux opérés de telle façon que le fragment pancréatique conservé reste en liaison avec le duodénum, ALLEN a pu noter des lésions atrophiques progressives des îlots, d'autant plus

remarquables que le tissu acineux environnant a plutôt tendance à s'hypertrophier. Les cellules insulaires présentent une vacuolisation de leur protoplasme avec perte de substance ; il y a pyknose des noyaux, puis les cellules disparaissent. Des deux sortes de cellules décrites par SCHULZE dans les îlots, les cellules β paraissent plus directement en rapport avec la sécrétion interne du pancréas. En effet, l'apparition du diabète chez les chiens ainsi traités correspond à l'époque de la disparition de ces cellules β , les cellules α persistant longtemps encore [38].

Suivant ALLEN [40], l'hyperglycémie produite par un régime fortement hydrocarboné ou par des injections de glucose ne modifie pas ce processus.

Pour HOMANS [619 et 620], il semble, au contraire, qu'un excès d'hydrates de carbone surmène un pancréas restreint par exérèse et provoque la dégénérescence de ses cellules insulaires. HOMANS confirma d'abord l'expérience de JACOB [647] reprise et complétée déjà par ALLEN [33]. Pour une exérèse suffisamment étendue (plus des $3/4$), laissant en place le conduit excréteur, on observe ordinairement la disparition des granules sécrétoires des îlots, d'où hypothèse d'une suractivité sans production de diabète. Quand le tissu enlevé est suffisant pour qu'il y ait diabète, on voit les îlots subsistants présenter des altérations portant exclusivement sur les cellules β de LANE et BENSLEY, et analogues à la « dégénérescence hydropique » constatée par WEICHELBAUM [1324] dans le diabète humain.

L'expérience suivante est particulièrement intéressante en ce qui concerne l'action du régime sur la dégénérescence d'un pancréas surmené : Un chien partiellement dépancréaté est rendu diabétique par administration d'une nourriture fortement hydrocarbonée. Un premier fragment de pancréas, observé au moment de l'extirpation partielle, présente une structure normale. Au moment où le diabète se déclenche, un nouveau prélèvement de tissu pancréatique montre des cellules insulaires hypertrophiées et présente des signes d'hyperactivité. Enfin, quand l'évolution du diabète ainsi déclenché a atteint le stade de diabète grave, l'examen histologique d'une troisième portion de pancréas montre une dégénérescence avancée. On a donc vu apparaître, dans l'ordre : activité, hypertrophie, et dégénérescence des îlots subsistants, à mesure que s'est installé le diabète. On en peut conclure à la relation entre les îlots et le diabète.

III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Il est curieux de constater que cette science, d'où partit en somme la notion de diabète pancréatique (LANCEREAUX [749 et 750]) est maintenant d'un si faible secours pour confirmer l'existence d'une fonction pancréatique endocrine. Nous avons noté plus haut et ne rappellerons pas ici les lésions du pancréas constatées à l'autopsie des diabétiques par des auteurs antérieurs à LANCEREAUX (Historique in [749]) et l'établissement du terme de « diabète pancréatique ».

HANSEMAN [550] a publié, en 1894, une revue très documentée de toutes les observations publiées à ce jour sur la question, complétée, en 1902 et 1904, par deux importantes publications de SAUERBECK [1183 et 1184].

A signaler aussi le mémoire de OPIE [1051] en 1900, et la communication de THOINOT et DELAMARE [1276] en 1904. A cette époque, sur 167 pancréas diabétiques examinés, 130 présentaient des lésions des îlots de LANGERHANS.

Nous indiquerons enfin la mise au point publiée en 1910 par LOMBROSO [856].

LANNOIS et LEMOINE [758], reprenant du point de vue expérimental les faits de LANCEREAUX, observèrent que les scléroses obtenues par ligature du canal de Wirsung se font à partir des conduits, tandis que les lésions notées à l'examen du pancréas diabétique, fixé sitôt après le prélèvement dans le liquide de Müller, comportent une sclérose avancée des espaces inter-acineux et inter-cellulaires, à point de départ vasculaire, surtout veineux et lymphatique, les canaux excréteurs restant presque indemnes. Aussi, les auteurs concluent-ils à appuyer l'hypothèse de LÉPINE, d'une sécrétion interne émise par voie vasculaire: en effet, chez les animaux à canal de Wirsung lié, le canal excréteur dégénère, la sclérose se fait à partir de ce canal, les vaisseaux restent perméables, la glycosurie n'apparaît pas. Chez les diabétiques, au contraire, la sclérose est vasculaire et l'oblitération des voies sanguines efférentes est parfaitement d'accord avec l'hypothèse de la suppression, chez le diabétique, d'une fonction vasculaire du pancréas.

Sur 183 pancréas diabétiques examinés, WEICHSELBAUM [1324] aurait observé, d'une façon constante, la dégénérescence des îlots de

LANGERHANS. Les altérations présenteraient 3 types principaux : dégénérescence hydropique ; dégénérescence scléreuse ; dégénérescence hyaline. Le premier type (dégénérescence hydropique) correspondrait aux cas de diabète maigre, juvénile.

Par contre, sur des pancréas non diabétiques, WEICHELBAUM n'aurait pas observé de semblables altérations.

La difficulté de caractériser les lésions, et spécialement la dégénérescence hyaline, sur certaines pièces, expliquerait pourquoi beaucoup d'auteurs affirment avoir trouvé les îlots normaux chez des diabétiques confirmés.

Nombreux sont en effet les travaux anatomo-pathologiques dont les résultats s'opposent à la théorie insulaire. C'est ainsi que, dans la thèse de THIÉLOIX [1265], plusieurs observations sont présentées, dans lesquelles, ou bien l'autopsie de sujets assurément diabétiques n'a pas montré de lésions pancréatiques, ou bien la présence de lésions pancréatiques graves constatées à l'autopsie ne correspondait pas avec l'existence de signes diabétiques chez le sujet.

Des résultats pareillement contradictoires sont notés par la plupart des auteurs de travaux sur l'anatomie pathologique du pancréas, et dont la nomenclature serait fastidieuse.

Pour expliquer ces échecs à leur théorie, les élèves de LAGUESSE se sont efforcés de chercher, au lieu de lésions scléreuses, observées seulement dans les occlusions pathologiques du canal de Wirsung par calculs ou tumeurs (GONTIER DE LA ROCHE [524]), des formes de transition régressive, diminuant la valeur endocrine du pancréas. C'est ainsi que, d'après CURTIS et GELLÉ [343 à 345], l'étude anatomo-pathologique du pancréas des diabétiques permet de reconnaître des formes de transition entre tissu insulaire et tissu acineux, suivant la théorie du balancement de LAGUESSE.

Malgré cela, le doute subsiste bien fréquemment, et l'on a dû faire intervenir des distinctions un peu spéciales entre la valeur anatomique et la valeur fonctionnelle des tissus.

A l'appui des troubles fonctionnels possibles sans que l'examen histologique permette de constater de lésion perceptible, ALLEN [41] cite l'expérience suivante : Un chien, étant privé des 2/3 de son pancréas, ne présente pas de glycosurie ; l'anémie temporaire du reste de l'organe, réalisée par compression des vaisseaux, rend l'animal fortement glycosurique. Le pancréas, prélevé à ce moment et examiné avec soin, ne présente aucune lésion histologique, malgré le caractère incontestablement pancréatique de la glycosurie observée.

Et pourtant, l'esprit conçoit mal qu'une fonction puisse être supprimée sans qu'il en paraisse aucune trace dans l'aspect histologique de l'organe correspondant. Il semble qu'une grande prudence s'impose encore à ce sujet. Aussi M. LABBÉ [720], dans son *Traité du diabète sucré*, considère-t-il la nature des altérations diabétogènes comme encore inconnue. Les lésions fréquemment constatées à l'autopsie des diabétiques sont surtout la sclérose (péri et intralobulaire) à point de départ canaliculaire ou vasculaire; la rareté, la sclérose ou l'infiltration hyaline des îlots de LANGERHANS; la pigmentation acino-insulaire, avec fréquence relative des formes insulo-acineuses. Par contre, on trouve souvent des lésions du pancréas chez les sujets non diabétiques. Il n'y a donc pas corrélation entre la gravité du diabète et la profondeur des lésions pancréatiques, et l'on doit se montrer « très réservé sur l'interprétation physiologique des lésions histologiques du pancréas ».

S'opposant à l'opinion de M. LABBÉ, nous citerons les observations d'ALLEN [43, à 45] qui a présenté, dans une série d'articles du *Journal of Metabolic Research*, en 1922, les résultats et les conclusions d'un très grand nombre d'observations cliniques et autopsiques. D'après lui, le pancréas serait un des organes de l'économie les plus souvent atteints par les intoxications et les infections locales ou générales. Aussi n'existe-t-il pas de lésions pathognomoniques du diabète. Une moitié (48 pour 100) des pancréas examinés montrait des signes d'altération, et en particulier, tous les pancréas diabétiques présentaient, de la dégénérescence hyaline ou hydropique, ou plus souvent, de la fibrose [44].

Conclusions. — Malgré les indécisions de l'anatomo-pathologie, le point de vue histologique apporte une somme de preuves solides, appuyant la théorie d'une sécrétion interne du pancréas.

Dans un article d'ensemble (1910), très antérieur à la découverte de l'insuline, LAGUESSE résumait cet aspect de la question [743]:

1° L'apparition des îlots chez l'embryon avant celle des acini; — 2° la structure endocrine typique à cordons épithéliaux pleins, séparés par des capillaires sanguins, à cellules bourrées de matériel de sécrétion; — 3° la dégénérescence des seuls acini après ligature du canal excréteur alors que les îlots demeurent et que la glycosurie n'apparaît pas, sont 3 preuves concluantes en faveur d'une sécrétion interne du pancréas, localisée dans les îlots dits de LANGERHANS.

CHAPITRE TROISIÈME

RECHERCHE DU PRODUIT DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS DANS LES VAISSEAUX PANCRÉATIQUES EFFÉRENTS

C'est la condition physiologique demandée par GLEY [519]. En bonne logique, cette démonstration devrait suivre l'isolement du produit de sécrétion. D'après l'auteur même qui exige cette condition, « il peut y avoir, en science comme dans toutes les œuvres humaines, des compromis avec la logique », et nous présenterons en premier les faits qui démontrent, dans les voies efférentes du pancréas autres que ses conduits excréteurs, l'existence d'une sécrétion interne, manifestée par ses propriétés physiologiques à défaut de caractères chimiques définis.

Cela, pour deux raisons : d'une part, l'isolement chimique du produit de sécrétion interne du pancréas est loin d'être obtenu, même à l'heure actuelle ; — d'autre part, la recherche des propriétés physiologiques dans les liquides efférents a suivi presque immédiatement la notion de sécrétion interne du pancréas : des résultats ont été obtenus quand les essais d'isolement chimique restaient encore tout à fait infructueux.

I. — VOIES LYMPHATIQUES

Dès 1890, LÉPINE [792] ayant repris et confirmé les expériences de VON MERING et MINKOWSKI, émit l'hypothèse d'un ferment glycolytique sécrété surtout par le pancréas, et chercha aussitôt la voie d'excrétion de ce produit. A vrai dire, ces premières recherches portèrent surtout sur la voie lymphatique, et dans un paragraphe

préliminaire, nous grouperons l'ensemble des travaux portant sur le chyle et sur la lymphe.

LÉPINE [792], ayant extirpé le pancréas d'un chien, lui injecta le chyle d'un chien normal : malgré un repas lacté, il vit la glycosurie diminuer ainsi que l'urée du sang et le rapport D/N.

Huit ans plus tard [812], une expérience in vitro du même auteur lui parut appuyer l'excrétion par voie lymphatique de la sécrétion interne du pancréas : La lymphe du canal thoracique d'un chien est recueillie par fistule, avant et après faradisation des nerfs du pancréas. Des volumes égaux de cette lymphe sont ajoutés à des échantillons d'une solution de glucose à 2 pour 100 en fermentation alcoolique. Après 2 heures d'étuve, on dose le glucose disparu dans chaque échantillon. La fermentation a été plus active en présence de lymphe après faradisation des nerfs du pancréas qu'avant faradisation, et beaucoup plus active que dans le témoin. En admettant avec LÉPINE que l'activation du phénomène fermentatif puisse mesurer la sécrétion glycolytique du pancréas, la présence de cette sécrétion dans la lymphe serait ainsi démontrée.

Dans un travail antérieur au précédent, BIEDL [150] avait, par une autre méthode, confirmé l'hypothèse de LÉPINE. Supprimant le cours du chyle par ligature du canal thoracique ou par fistulisation au dehors, il vit apparaître une glycosurie permanente. Cette glycosurie se montra plus régulière et plus abondante dans le cas de la fistule que dans le cas de la ligature. Elle apparaissait deux à six heures après l'opération. Des animaux témoins, subissant la même intervention, sauf l'interruption du cours de la lymphe, ne présentèrent pas de glycosurie. Un incident d'expérience se montra particulièrement démonstratif : chez un animal devenu diabétique, la glycosurie ayant cessé, un examen de vérification montra que la ligature avait cédé ; le fil une fois resserré, la glycosurie réapparut. Dans les cas d'échec, on put constater l'existence d'anastomoses collatérales. L'auteur en conclut que la lymphe qui se déverse régulièrement dans le sang par le canal thoracique contient une substance capable d'influencer, directement ou indirectement, l'utilisation du sucre dans l'organisme.

Cependant, la glycosurie ainsi obtenue ne présenta jamais le caractère du diabète grave, et sur des chiens ainsi rendus glycosuriques, l'extirpation du pancréas transforma la glycosurie bénigne en diabète grave.

Comme contre-épreuve, BIEDL injecta à des chiens devenus diabé-

tiques par ligature du canal thoracique, le sérum de la lymphe de chiens normaux : la glycosurie diminua de 5 pour 100 à 2 pour 100.

Un peu plus tard, BIEDL et OFFER [153] purent caractériser l'action glycolytique intense de la lymphe sur la glucose *in vitro*.

En outre, la lymphe fraîche ou l'extrait alcoolique de lymphe du canal thoracique s'opposent à la glycosurie qui suit l'injection d'adrénaline.

Ces produits inhibent l'effet de l'adrénaline sur l'œil énucléé de la grenouille. Comme le chien dépancréaté, le chien à canal thoracique interrompu présente une dilatation de la pupille après instillation d'adrénaline dans le cul-de-sac conjonctival (Réaction de Löwi).

Plus récemment, BIEDL [152] a injecté à des lapins de la lymphe thoracique de chien. Leur glycémie s'abaissa nettement d'une valeur supérieure à la limite des erreurs expérimentales, passant par exemple de 1,4 à 1,2 par litre et BIEDL vit dans ce résultat la preuve du passage par la lymphe d'une partie au moins de la sécrétion interne du pancréas.

ROUILLARD [1162], dans sa thèse, note que si l'on injecte 5 à 6 centimètres cubes de lymphe thoracique de chien pilocarpiné dans la veine du chien normal, ou du chien à canal thoracique lié depuis 4 jours, et qu'on injecte en même temps 8 grammes de glucose, on observe une augmentation de la glycémie moins élevée qu'après injection de glucose seul. Chez le chien à canal thoracique lié, la glycémie expérimentale est moindre, l'effet de la ligature s'ajoutant à l'effet de la lymphe. La lymphe thoracique contiendrait donc une substance capable d'augmenter l'utilisation du glucose.

La question a été reprise récemment par des auteurs japonais. KUMAGAI et OSATO [716] signalèrent que la lymphe du canal thoracique, surtout après injection de pilocarpine, diminue la glycosurie du chien incomplètement dépancréaté.

OHARA (1922) [1043] reprit et confirma les expériences de BIEDL : la ligature du canal thoracique est suivie d'hyperglycémie et fréquemment de glycosurie. Il conclut, comme BIEDL, au passage dans la lymphe d'une partie au moins de l'hormone pancréatique.

Il est vrai que WILLIAMSON [1348], après des interventions du même ordre sur le canal thoracique, n'observa pratiquement ni variation de glycémie, ni glycosurie, et que SAVOLIN [1186], administrant, par voie buccale, sous-cutanée, ou intraveineuse, de la lymphe d'animaux sains à des chats diabétiques, ne put observer aucune amélioration et conclut : « La cause de la glycosurie de BIEDL est inconnue ».

Malgré ces infirmations, il n'est pas invraisemblable de supposer qu'une partie au moins de l'hormone pancréatique prenne la voie des lymphatiques. Nous verrons plus loin que, pour DE MEYER [972], cette hormone complexe pourrait verser dans la circulation lymphatique certains de ses principes (glycolytiques), d'autres principes (glycogéniques) prenant la voie veineuse.

II. — SANG

A. — *Hyperglycémie par interruption de la circulation pancréatique.*

La première démonstration du passage dans le sang d'un principe sécrété par le pancréas est due à GLEY [513] : « Quand on arrive à lier les veines efférentes du pancréas (ligature de la veine splénique et des petites veines anastomotiques), le sucre apparaît dans l'urine ». C'est donc que le diabète est produit par la suppression du sang pancréatique efférent : le pancréas peut être considéré comme une glande vasculaire sanguine.

L'année précédente, ARTHAUD et BUTTE [80] n'avaient pu obtenir le diabète chez un chien en liant les voies efférentes du pancréas (ligature de la presque totalité des veines pancréatiques). Par contre, la ligature des voies afférentes (artères splénique et gastro-épiploïque droite avant l'origine de la pancréatico-duodénale) provoque le diabète au bout de 3 mois, probablement par ralentissement excessif de la circulation pancréatique, et non pas pour les raisons d'hydraulique circulatoire invoquées par les auteurs.

Par contre, MONTUORI [989] confirma les résultats de GLEY en observant une élévation de la glycémie, passant par exemple de 1 gramme à 3^{gr},40 par litre, chez le chien dont les veines pancréatiques ont été liées. L'injection d'extrait pancréatique dans une veine mésentérique avait ramené vers la normale cette hyperglycémie.

Une récente expérience de L. HÉDON [591] démontre élégamment l'influence du sang pancréatique sur la glycémie : Un chien porteur d'une greffe sous-cutanée d'une portion de son pancréas subit l'ablation de la partie abdominale de l'organe. La greffe est disposée de telle façon qu'on puisse l'énucléer, à la main à travers la peau, sans aucune vivisection, et, par la compression d'une pince clamp sur son pédicule, y interrompre le cours du sang. Le blocage

circulatoire entraîne rapidement l'apparition de l'hyperglycémie et de la glycosurie. Après le rétablissement de la circulation par la levée du clamp, l'hyperglycémie et la glycosurie s'atténuent progressivement et le retour à la normale s'effectue en quelques heures.

B. — Parabiose.

Nous exposerons ici les expériences de FORSCHBACH [457 et 458] : Pour démontrer l'existence de la sécrétion pancréatique dans les humeurs circulantes, il eut l'idée de relier 2 chiens par « parabiose ». Cette méthode, due à SAUERBRÜCK et HEYDE, consiste à rendre solidaires deux jeunes animaux en suturant, plan par plan (péritoine, paroi musculaire et peau), leurs flancs accolés. Les animaux doivent être autant que possible de même taille, de même sexe et, si possible, de la même portée. Ces siamois artificiels ont pu vivre plusieurs semaines. La communauté humorale est démontrée par la présence dans l'urine d'un des chiens de l'iodure de potassium injecté à l'autre. Après cicatrisation de la plaie et vérification du passage de l'iodure d'un chien à l'autre, l'auteur enlève le pancréas à l'un des animaux. La glycosurie n'apparaît chez aucun. Après un repas abondant, une glycosurie faible apparaît chez l'un et chez l'autre. Les animaux ne se cachectisent pas, gardent leur gaité et leur appétit.

Dans une expérience, les sutures ayant cédé 4 jours après l'extirpation du pancréas, les animaux furent désunis : le chien avec pancréas se cicatrisa et guérit rapidement, ne présentant plus de glycosurie même alimentaire. Le dépancréaté mourut en 24 heures de péritonite après avoir présenté une glycosurie abondante.

En conclusion, le diabète d'un chien dépancréaté peut être retardé et diminué par la parabiose avec un animal qui a conservé son pancréas ; et ceci ne peut guère s'expliquer que par transport humoral de la sécrétion pancréatique du chien sain au chien dépancréaté. La glycémie cependant n'est pas abaissée chez le dépancréaté (3^{er}, 20).

PFLÜGER [1100] qui voyait, dans ces expériences, une objection grave à sa théorie nerveuse, les critiqua vivement. Il fit remarquer, avec juste raison, qu'elles s'accorderaient aussi bien avec la théorie du diabète par poison diabétogène : La tendance au diabète du chien sain uni au dépancréaté n'est pas sans justifier également cette critique.

C. — Greffes.

Dans un même ordre d'idées, la transmission de la sécrétion pancréatique à l'organisme par voie vasculaire est prouvée par les greffes. Dans un chapitre précédent, nous avons longuement traité des transplantations sous-cutanées de lambeaux pancréatiques, réalisant des marcottes plutôt que des greffes véritables. Cette expérience fut des meilleures pour la démonstration qui nous intéresse.

Quant aux greffes véritables, comme celles que pratiqua VON PAYR pour la thyroïde, elles ne furent tentées, à notre connaissance, que par MARTINA [938] chez le chien.

Nous ne ferons que mentionner une thérapeutique un peu fantaisiste pratiquée, sans succès d'ailleurs, par le médecin anglais WILLIAMS [1344], qui greffa sous la peau d'un diabétique des fragments de pancréas de mouton. Malgré l'asepsie du prélèvement, le malade mourut le lendemain de l'intervention.

MARTINA [938], utilisant la technique qui avait réussi à VON PAYR pour la thyroïde, greffa dans l'intérieur de la rate d'un chien, une partie de son pancréas. Le chien ne présenta pas de troubles. Deux mois après, on lui enleva la portion du pancréas laissée en place. La glycosurie apparut deux jours après, oscillant entre 3 et 6 pour 100. En somme, ce fut un échec. L'examen histologique montra la nécrose de la partie centrale du fragment inséré dans la rate, mal irrigué.

D. — Transfusions et circulations croisées.

Nous abordons maintenant l'étude des propriétés physiologiques du sang pancréatique, ou du sang de l'animal normal en tant qu'il transporte la sécrétion interne du pancréas.

DE DOMINICIS [381], injectant à des animaux diabétiques du sang portal d'animaux sains, n'avait pas observé de diminution, mais plutôt une augmentation de leur glycosurie, et avait conclu à l'inexistence d'une fonction endocrine du pancréas.

HESS [608] transfusa le sérum de chiens normaux, sans résultat, à des chiens diabétiques.

ALEXANDER et EHLMANN [26] avaient injecté dans une veine de la grande circulation d'un chien dépancraté le sang veineux pancréatique d'un chien normal et n'avaient pas observé de diminution de la glycosurie.

Mais c'est à LÉPINE et surtout à HÉDON que sont dus les plus importants travaux sur l'action antidiabétique du sang normal considéré comme véhicule du produit de la sécrétion interne du pancréas et même sur l'action du sang pancréatique efférent recueilli à partir des veines pancréatiques.

LÉPINE [804, p. 363], à plusieurs reprises, injecta directement, d'artère à veine, du sang de chiens normaux à des chiens dépancréatés depuis plusieurs heures et hyperglycémiques. Les animaux diabétiques avaient subi préalablement une large saignée. Dans ces conditions l'hyperglycémie du dépancréaté ne fut guère diminuée :

Exemple : sang artériel avant 4,71 ; après 4,24 ; puis 3,54,
— veineux — 4,44 — 3,79 — 3,88,

pour un injection de 350 grammes de sang artériel normal défibriné [806, p. 214]. Par contre, ainsi qu'on peut le noter, la glycolyse dans les capillaires a presque doublé dans cette expérience, puisque de 0,27, elle atteint 0,45, puis 0,46, soit 5,7, puis 10 et enfin 12 pour 100. LÉPINE interprète ce fait en faveur de sa théorie du ferment glycolytique.

Si la chute de glycémie est en somme peu marquée, la glycosurie, dans les conditions de l'expérience, diminue toujours, et, ce, dans des proportions considérables, que l'on considère la teneur de l'urine en sucre ou la valeur absolue du sucre excrété par heure et par kilogramme. Nous verrons plus loin, à propos des expériences de HÉDON, la critique de ces faits.

Dans un mémoire paru en 1913, dans les *Archives internationales de Physiologie*, HÉDON [584] a résumé l'ensemble de ses travaux sur la recherche, dans le sang, des propriétés antidiabétiques de la sécrétion interne du pancréas (Voir aussi *Revue de Médecine*, 1910 [581]).

1° Dans une expérience ancienne mentionnée en 1898, dans son mémoire sur la « Sécrétion interne du pancréas » [576, p. 55], il pratiqua d'abord la transfusion simple du sang d'un chien sain à un chien diabétique préalablement saigné à blanc, la masse sanguine du premier remplaçant la presque totalité du sang de l'animal diabétique. L'hyperglycémie diminua passagèrement et la glycosurie diminua nettement et pour un temps assez long.

Des résultats de même ordre furent obtenus en unissant 2 chiens jugulaire à fémorale, au moyen d'un tube assez long. Ce dispositif permettait de saigner l'animal diabétique par fractions, chaque perte

de sang étant remplacée par une égale quantité de sang transfusé. Ainsi furent observées, dans un cas, des chutes de glycémie de 3,9 à 3,1, puis à 2,4, cependant que la glycosurie tombait de 34 grammes à 2 grammes. Des phénomènes toxiques constatés chez l'animal transfusé rendaient l'expérience critiquable. Une expérience de contrôle : transfusion de sang diabétique à un autre chien diabétique, causa une même diminution de l'excrétion du sucre, prouvant ainsi l'action néphrotoxique du sang transfusé. La démonstration était donc sans valeur pour la glycosurie. Quant à la glycémie, sa diminution était de l'ordre de la dilution du sang diabétique par le sang normal et son niveau remontait rapidement du fait de l'apport de sucre par les organes du diabétique.

2° Un second groupe d'expériences [578] comprit des transfusions réciproques par circulation carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux, le bout central de la carotide du chien normal s'abouchant au bout périphérique de la carotide du chien diabétique et réciproquement. Pour diminuer l'action toxique et éviter l'accès direct du sang transfusé aux centres nerveux supérieurs, les transfusions furent pratiquées, non plus de carotide à carotide, mais de carotide à jugulaire [578 et 583]. Malgré cette circulation croisée avec un chien normal, l'animal diabétique resta diabétique : le sucre diminua mais ne disparut pas de l'urine, même après 6 heures d'échange sanguin.

Si la circulation croisée réunit un chien sain à un chien, dépancréaté, mais porteur d'une greffe pancréatique sous-cutanée, l'ablation de la greffe, au cours de la transfusion, fait apparaître la glycosurie chez les deux animaux, plus abondante chez le dépancréaté que chez l'animal normal. Après séparation des animaux, le diabète évolue avec son intensité habituelle chez le dépancréaté. La glycosurie disparaît aussitôt chez l'animal normal.

Dans une expérience, on a pu voir la glycosurie, une fois établie par l'extirpation de la greffe, disparaître totalement pendant la transfusion, pour reparaitre rapidement après séparation des animaux.

« En définitive, conclut l'auteur, la transfusion croisée ne supplée pas à la sécrétion interne du pancréas ou n'y supplée que dans une très faible mesure ».

Nous remarquerons en outre que les résultats peuvent prêter à de multiples interprétations : dilution, action toxique (celle-ci démontrée exacte), mise en réserve de glycogène par l'animal normal aux dépens du sang diabétique, action antitoxique du pancréas dans le

cas où l'on admet la théorie du diabète par intoxication, et d'autres encore.

3° Plus intéressantes et répondant directement aux conditions formulées par GLEY, sont les expériences d'injection de sérum de la veine pancréatique dans les veines du chien dépancraté, ou mieux encore la transfusion directe au diabétique du sang pancréatique efférent [582, 584 et 585].

2 chiens sont anastomosés de telle sorte qu'une veine pancréatique assez importante puisse être abouchée dans la circulation du chien diabétique, et qu'une artériole du pancréas reçoive, pour l'irriguer, le sang du chien normal. En somme, comme dit HÉDON, le chien normal « prête son pancréas » au chien diabétique.

Si le pancréas est interposé dans la grande circulation du chien diabétique, par exemple entre carotide et jugulaire, l'action est faible. Cependant [585], pour une masse considérable (300 grammes) de sang pancréatique simplement transfusé, on voit la glycosurie diminuer beaucoup, la glycémie restant élevée. C'est en somme un résultat analogue à celui des simples circulations croisées. Si, au contraire, le pancréas est interposé en deçà du foie du dépancraté, si, par exemple, l'anastomose du pancréas est faite avec les vaisseaux spléniques, on voit la glycosurie diminuer et l'hyperglycémie s'abaisser de façon très nette et sans qu'on puisse faire intervenir ici la dilution par le sang normal.

L'injection de sérum du sang veineux pancréatique, dans une branche de la veine porte (veinule mésentérique), arrête aussi la glycosurie. La même injection, poussée dans une veine de la circulation générale, ne donne aucun résultat.

HÉDON crut pouvoir conclure en ces termes :

1° « On peut arrêter la glycosurie du dépancraté en lui restituant la fonction pancréatique humorale ;

2° « Le sang veineux pancréatique paraît renfermer une substance active ;

3° « Cette substance n'agit sur la glycosurie que si elle pénètre directement dans la veine porte ».

Cette dernière proposition laisse supposer que le pancréas agit nécessairement par l'intermédiaire du foie, et que son produit spécifique est absorbé, fixé, au cours de la traversée hépatique. Cette hypothèse que les récents travaux de MANN et MAGATH (Voir IV^e partie ne peuvent laisser subsister a été critiquée dans le travail très complet de CARLSON et GINSBURG [251] que nous analysons plus bas.

Signalons auparavant l'échec de VERZAR et FEJER [1304] à élever le quotient respiratoire du chien dépancréaté par injection intra-veineuse de sang de la circulation générale ou de sang pancréatique efférent d'animal normal, non plus que par circulation croisée avec un chien sain.

Nous mentionnerons aussi la tentative de deux médecins américains, RAULSTON et WOODYATT [1131], pour traiter un diabétique par transfusion de sang normal humain : à un diabétique grave, en état d'acidose, les auteurs transfusèrent 500 grammes du sang de son frère, vérifié non hémolytique pour les globules du malade. L'échec fut complet : les symptômes diabétiques augmentèrent et le diabète continua son évolution vers un coma mortel.

La question de la transfusion de sang normal au chien dépancréaté a été reprise avec soin par DRENNAN, puis par CARLSON et GINSBURG.

A des chiens dépancréatés, DRENNAN [389] injecte dans les veines 150 grammes de sang frais défibriné de chien normal. Comme les auteurs précédents, il constate que la glycosurie diminue à la fois comme concentration et comme débit. Le rapport Glucose/Azote (D/N) diminue également. L'effet dure moins de 24 heures. Sur des animaux témoins, il injecta des quantités égales de sérum artificiel ou de sang d'animaux diabétiques : Ces contre-expériences montrèrent que la glycosurie n'est pas due à une action de dilution, mais à une propriété particulière du sang normal. Cette propriété, le sang normal la perd en quelques heures, même conservé à la glacière. « La sécrétion interne du pancréas semble donc, conclut l'auteur, un corps relativement instable, ce qui explique la difficulté de son extraction ».

CARLSON et GINSBURG [251] font précéder leur exposé d'une étude critique des travaux antérieurs, que résument les points suivants :

1° Dans les transfusions pratiquées sur des animaux saignés à blanc ou presque, l'asphyxie temporaire des tissus et spécialement des reins introduit une cause d'erreur suffisante pour fausser les résultats.

2° Le traumatisme, l'emploi d'anesthésiques, ou à défaut, les mouvements de défense des animaux, troublent les résultats des transfusions croisées de longue durée.

3° L'hypothèse d'HÉDON sur l'existence de la sécrétion interne du pancréas limitée à la circulation porte, suivant laquelle le sang de la circulation générale ne posséderait pas de pouvoir antidiabétique, ne

s'accorde pas avec le résultat des fistules d'Eck : En effet, chez ces animaux à foie exclus de la circulation générale, on se trouve dans le cas de HÉDON : le pancréas est en connexion directe avec la grande circulation et son sang efférent rejoint directement, par la fistule et sans traverser le foie, la veine cave inférieure. Or, les animaux à fistule d'Eck ne deviennent pas diabétiques, alors que les chiens de HÉDON, à pancréas interposé entre artère et veine de la grande circulation, restent diabétiques. Le fait pourrait s'expliquer par le traumatisme ou l'état d'asphyxie du foie en expérience.

4° Les manipulations subies ou le délai entre le prélèvement et l'usage peuvent être la cause de l'inefficacité des injections de sérum d'animaux normaux à des animaux diabétiques.

5° L'explication suivant laquelle la diminution de la glycosurie est due à une action toxique du sang transfusé sur le rein a besoin d'être démontrée.

6° Quant aux résultats négatifs obtenus en clinique par transfusion du sang normal au malade diabétique, ils sont sans valeur, l'origine pancréatique du diabète ainsi traité n'ayant pas été démontrée. L'état de gravité du sujet met en jeu des facteurs complexes et dépassant la seule question des fonctions pancréatiques.

Ces critiques étant formulées, les auteurs injectent simplement à la seringue, et avec les précautions d'asepsie ordinaire, dans la veine saphène du chien récepteur, une certaine quantité de sang prélevée par ponction dans la carotide du donneur. La masse du sang injecté est de l'ordre de 1/10 de la masse du sang du sujet récepteur, lequel n'a pas subi de saignée préalable.

Sur 20 chiens diabétiques ainsi traités, 15 présentèrent une amélioration très nette portant aussi bien sur la glycémie que sur la glycosurie. L'une et l'autre diminuent nettement pendant les 4 à 8 heures qui suivent l'injection. Le calcul montre que la dilution du sang diabétique par le sang normal n'explique pas la chute de la glycémie.

Du sang de chien diabétique, injecté de même à un autre chien diabétique, ne diminue pas sa glycosurie. La chute de la glycosurie chez le diabétique transfusé avec du sang normal est donc bien due à une diminution de la glycémie et non à une atteinte de la fonction rénale.

Ce travail semble présenter une démonstration très nette de la présence dans le sang du produit spécifique de la sécrétion interne du pancréas.

E. — Démonstrations indirectes :

Nous joindrons, à ce chapitre, plusieurs autres démonstrations intéressantes, bien qu'indirectes :

1. — LÉPINE [806, p. 141] put constater que le sang de la veine pancréatique possédait une forte action glycolytique. Le sang pancréatique efférent présente aussi une action favorisante très nette sur la fermentation alcoolique [818]. Mais ces expériences, pour être interprétées favorablement ici, supposent admises, d'une part l'hypothèse de LÉPINE sur le ferment glycolytique, d'autre part, l'assimilation du processus normal d'utilisation du glucose à une fermentation.

Plus démonstrative est l'expérience suivante [800]. Le chauffage artificiel et modéré du pancréas, de même que l'excitation de ses nerfs, « amène, dans les heures qui suivent, une diminution très notable du sucre du sang artériel ».

2. — Enfin, nous présenterons la série des curieuses observations qui tendent à prouver le passage, dans la circulation maternelle, de la sécrétion interne du pancréas fœtal. La première expérience est due à CARLSON et DRENNAN [250].

Une chienne, ayant été dépancréatée, son état de gravidité fut remarqué au cours de l'intervention. L'animal mourut quelques jours après sans avoir présenté de glycosurie. Une série d'animaux gravides et près du terme, subirent de même l'extirpation avec le même résultat : mort rapide, probablement du fait de l'anesthésie, sur un sujet en gestation. Mais en aucun cas, la glycosurie n'apparut malgré l'absence complète de pancréas à l'autopsie.

Sur une chienne gravide de 5^{kg},400, dépancréatée près du terme, le diabète ne fut pas observé 5 jours durant, malgré le régime lacté offert à l'animal. La plaie se cicatrisa normalement. Les fœtus, au nombre de 10, furent alors enlevés par césarienne.

L'animal se remit, mais devint diabétique. La glycosurie fut d'ailleurs assez faible, en raison peut-être de l'épuisement des réserves au cours de la gravidité.

Les auteurs en conclurent que la sécrétion interne du pancréas fœtal traverse les membranes en quantité suffisante pour prévenir le diabète chez la mère.

Une observation analogue fut présentée 2 ans plus tard par LAFON

[733]. Une chienne pleine, à terme, fut dépancréatée. Elle ne présentait pas de glycosurie jusqu'au jour où l'animal ayant mis bas, on vit le sucre apparaître dans l'urine. Le diabète, installé, fut définitif. De ces faits, LAFON conclut: « Il est donc vraisemblable que le produit de la sécrétion interne du pancréas fœtal a diffusé dans le sang de la mère et a suppléé chez elle la fonction du pancréas enlevé ».

Ces faits et leurs conclusions ont été remis dernièrement en question par un travail très complet d'ALLEN [37]. ALLEN remarque qu'en clinique, l'accord est général pour considérer la grossesse comme un facteur aggravant le diabète. L'influence favorable des derniers mois de la gestation sur l'intensité de la glycosurie est trouvée par lui discutable. Il lui oppose comme particulièrement démonstrative l'expérience suivante: une chienne partiellement dépancréatée ne présentait aucun signe de diabète. Au cours d'une nouvelle intervention, qui enlève 0^{gr},10 de pancréas, on découvre qu'elle est gravisée. A partir de ce moment l'animal présente un diabète intermittent post-prandial. L'animal avorte: le diabète diminue. Couverte de nouveau, la chienne redevient glycosurique avec glycosurie constante. Après mise bas, le diabète reprend le type intermittent. Au cours de la gestation, on avait pu constater un abaissement de la tolérance hydro-carbonée. De même, pendant la période anormale qui suivit l'avortement. L'auteur considère donc l'effet de la gestation comme un effet toxique. Pour lui, cette observation s'oppose nettement à l'idée qu'une quantité appréciable de sécrétion interne du pancréas puisse passer du fœtus à la mère.

Malgré cette conclusion, le débat ne semble pas clos et les derniers travaux parus sur la question, ceux de PITIMADA [1106] et ceux d'ARON [76 et 77], plaident au contraire en faveur du passage à la mère de la sécrétion fœtale.

D'après ce dernier auteur, une femelle gravisée étant dépancréatée, la mère et le fœtus sont tout d'abord hyperglycémiques. Puis, quand se sont développés les îlots fonctionnels du pancréas fœtal, leur masse initialement très minime protège la glycémie fœtale. Enfin, quand le tissu endocrinien fœtal a pris une importance suffisante au cours du développement, on le voit protéger également la glycémie maternelle. Ce passage de la sécrétion interne du pancréas fœtal à la mère, à travers le placenta, serait d'ailleurs limité au principe hypoglycémiant, car le foie de la mère, à glycémie ainsi protégée, reste vide de glycogène, comme tout foie diabétique.

F. — *Perfusion.*

Il reste un dernier groupe de faits touchant la recherche d'une sécrétion pancréatique dans les voies efférentes de la glande : c'est l'étude des perfusats de pancréas. À vrai dire, la méthode de perfusion nous semble, dès l'origine, passible de graves objections : il est difficile d'assimiler au sang efférent, physiologique, un sang préparé ou surtout un liquide de perfusion synthétique ; et à l'organe en place, normalement irrigué et innervé, un organe privé de ses connexions. Aussi, malgré le perfectionnement des techniques et le luxe de précautions employé par certains auteurs, la méthode a-t-elle donné beaucoup d'échecs. En fait, les physiologistes américains de l'école de Rochester, qui ont poussé au maximum l'imitation des conditions naturelles, aboutissent à considérer la perfusion comme un mode particulier d'extraction, dans lequel les cellules ne sont pas détruites. Tel est du moins le point de vue de leurs derniers travaux.

L'étude des perfusats de pancréas nous servira tout naturellement de transition avec le chapitre suivant, portant sur les essais d'extraction du principe actif du pancréas.

1. — Une méthode très perfectionnée de circulation artificielle à travers le pancréas accouplé au foie est décrite par MARTZ [941] dans sa thèse. Nous la retrouverons à propos des rapports endocrines du foie et du pancréas, étude que l'auteur a spécialement visée dans son travail.

Qu'il nous suffise de l'avoir signalée ainsi que les perfusions pratiquées par DE MEYER [972].

2. — CLARK [285] a étudié l'effet du perfusat de pancréas sur la consommation de sucre par le cœur isolé. La perfusion à travers le pancréas ne modifie pas le pouvoir réducteur du liquide de Locke glucosé à 5/1000, mais le pouvoir rotatoire en est sensiblement réduit. Le cœur de chien isolé, perfusé avec du liquide de Locke ayant lui-même traversé le pancréas, augmente considérablement la consommation de sucre par le cœur. « Le pancréas semble fournir au liquide de circulation une substance qui permette en quelque sorte la consommation du sucre par le cœur vivant, car cette consommation n'existe pas pour le cœur seul. Cette substance, d'origine pancréatique, possède les caractères d'une enzyme ; elle est inactivée par l'ébullition ; elle

est instable, perd rapidement son activité, agit en petite quantité. Elle détermine une grande accélération de la vitesse de la réaction, qui sans cela est très lente.... Cette substance aurait donc plus les caractères d'une enzyme que ceux d'une sécrétion interne stable, comme celle des surrénales ».

Le liquide de perfusion se chargerait ainsi de la substance représentant la sécrétion interne du pancréas active sur le métabolisme des sucres.

En perfusant des pancréas de chien avec une solution de Tyrode sans glucose, ou avec du sang défibriné de chien dépancréaté, LANDES, GARRISON et MOORHEAD [753] obtinrent un liquide qu'ils injectèrent dans les veines d'un chien dépancréaté. Ni la glycosurie, ni le rapport glucose/azote ne sont influencés de façon assez nette pour entraîner une conclusion.

MAC CARTHY et OLMSTEADT [879] transfusèrent à des chiens totalement dépancréatés le liquide obtenu en perfusant un pancréas de chien au moyen de sang de chien légèrement dilué dans du liquide de Tyrode. Les résultats donnèrent tout au plus une diminution temporaire de l'excrétion du sucre. On obtient les mêmes avec des perfusats de rate, ce qui enlève toute valeur à l'expérience.

D'après les auteurs eux-mêmes, « la perfusion d'organes comme le pancréas et la rate, même dans des conditions aussi physiologiques que possible, semble charger le perfusat de substances toxiques. Autant qu'on en peut juger par la très faible réponse du pancréas perfusé à la sécrétine, les cellules sont probablement en mauvaise condition pour sécréter des hormones ».

Les perfusats ne sont considérés que comme de simples extraits bruts, n'ayant pas l'activité d'une sécrétion pure.

3. — Nous retrouverons pareille conclusion comme terme d'un groupe de travaux, les plus importants de ceux qui portent sur cette question, et qu'entreprirent, à l'Université de Rochester, MURLIN et ses collaborateurs.

La description complète de la méthode employée par les auteurs nous entraînerait dans de trop longs développements pour être ici rapportée. Elle est minutieusement exposée dans *American Journal of Physiology* [290, 1008 et 1010].

Dans les premières expériences du moins, les pancréas furent prélevés, aseptiquement sur les animaux vivants, et, pour éviter la mort des cellules par anoxémie, le passage de la circulation naturelle au

courant du liquide de perfusion se fit presque sans interruption. L'appareil de perfusion, d'une extraordinaire complexité, tendait à imiter aussi fidèlement que possible les conditions physiologiques. Un cœur artificiel animait la circulation d'un liquide d'une composition voisine de celle du Locke. Sa température, sa pression, sa vitesse, son oxygénation, sa concentration en ions H, rien n'était laissé au hasard, non plus que les conditions de température et d'humidité du pancréas perfusé.

Les résultats furent assez heureux. Injectant sous la peau, dans les muscles, dans le péritoine ou dans les veines de chiens dépancréatés, le produit ainsi préparé, CLOUGH, STOKES, GIBBS, STONE et MURLIN [293 et 294] prirent surtout comme témoins les échanges respiratoires. Le quotient respiratoire fut trouvé nettement augmenté sous l'influence de ces perfusats. L'hyperglycémie diminuait également, et son chiffre le plus bas se trouvait 4 heures après l'injection. La glycosurie baissait, avec diminution du rapport D/N, ou même disparaissait complètement.

Ces résultats parurent assez satisfaisants à MURLIN [1252] pour tenter avec SUTTER un essai thérapeutique. A un diabétique grave, le liquide fut administré pendant une semaine par voie digestive au moyen d'une sonde duodénale. L'amélioration fut très nette. Puis, la glycémie, qui avait baissé, remonta lentement après cessation du traitement, mais sans rejoindre son niveau primitif. Après 3 semaines d'interruption, la médication fut reprise, par voie sous-cutanée cette fois (45 piqûres en 2 mois). Pendant la période étudiée, la glycémie retomba presque à la normale. La glycosurie disparut ainsi que l'acétonurie. On put même instituer un régime un peu plus large, sans voir réapparaître le sucre dans l'urine.

Un grand nombre d'autres cas ont confirmé les résultats de cette observation.

MURLIN [1005] proposa pour son produit le nom de « glycopyron », représentant l'aptitude du produit à faciliter l'utilisation du sucre, opposant cette préparation à l'« insuline » qui était née simultanément et même, doit-on dire, pour être exact, un peu antérieurement.

Très vite, MURLIN s'aperçut que le luxe de précautions qui entourait la préparation de son perfusat n'était pas absolument indispensable. Comparant d'abord l'influence des perfusats neutres ou alcalins, physiologiques, à celle des perfusats acides, il observa que ces derniers donnaient, à poids égal de pancréas perfusé, un produit beaucoup plus actif sur la glycémie, la glycosurie et le quotient respiratoire.

L'optimum fut atteint pour de l'eau acidulée par HCl à 0,2 pour 100. L'emploi d'acide rendait inutile l'asepsie rigoureuse, car la réaction du milieu suffisait à gêner le développement des microbes. L'aération du liquide devenait superflue en présence de cellules tuées par l'acidité du perfusat. Enfin le mode de préparation glisse nettement des méthodes de perfusion vers les méthodes de simple extraction.

Le procédé décrit finalement [290] peut être ainsi résumé : Des pancréas de porc sont disposés « en batterie », leurs principaux vaisseaux étant liés, et le liquide de perfusion leur parvenant par une canule en Y abouchée sur les 2 artères principales. Ce liquide est HCl N/20 à une température de 50° et sous une pression de 2^m,50 d'eau. La durée de la perfusion est de 1 heure et demie. Le liquide de perfusion qui s'écoule des veines est recueilli sur un entonnoir et collecté dans un flacon. Le liquide collecté est ajusté à pH 5,85. Il se forme un précipité. Le liquide filtré est ajusté à pH 4,1. Pour améliorer le rendement, le précipité peut être réextrait par HClN/100 (pH 2). Le rendement atteint 500 unités Rochester par kilogramme de pancréas (Voir plus loin p. 208).

Dans la même publication, CLOUGH, ALLEN et MURLIN [289 et 290] comparent ce procédé au mode de préparation par extraction, qui avait atteint, dès cette époque, une très grande perfection. Si la perfusion permet, par une sorte de filtration régulière, un contact plus intime, du solvant avec le tissu, si elle lui évite de se charger d'impuretés grossières et fournit, dès la première filtration, un produit plus actif, elle présente l'inconvénient d'une technique délicate et presque impossible à transposer dans l'industrie.

CHAPITRE QUATRIÈME

TENTATIVES D'ISOLEMENT DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS.

RECHERCHE D'EXTRAITS PANCRÉATIQUES ACTIFS SUR LE MÉTABOLISME HYDROCARBONÉ.

Des trois conditions demandées par GLEY pour justifier l'existence d'une sécrétion interne, aucune n'était parfaitement applicable au cas du pancréas.

A la condition physiologique, il manquait la contre-épreuve du diabète par extirpation du pancréas : le retour de l'animal dépancréaté à la condition normale sous l'influence d'un produit retiré du sang pancréatique efférent, ou à la rigueur, du pancréas lui-même.

A la condition histologique faisait défaut la démonstration formelle d'une activité physiologique spécifique du tissu présumé endocrinien.

Enfin, la condition chimique, jusqu'à ces toutes dernières années, n'était même pas entrevue.

Aussi HÉDON (576, p. 131) a-t-il pu écrire dans son mémoire de 1898, en parlant de l'hypothèse d'une sécrétion interne du pancréas : « Je ne la considérerai comme vérifiée que lorsque le produit de sécrétion du pancréas aura été séparé, et qu'on aura montré son action spécifique chez l'animal diabétique, à la manière de ce qui a eu lieu pour la thyroïde ».

Actuellement, si l'individualité chimique du produit pancréatique régulateur du métabolisme hydrocarboné n'est pas établie, tant s'en faut, on peut dire néanmoins qu'un progrès considérable a été fait dans ce sens par la découverte, l'étude et la mise en pratique d'extraits pancréatiques doués de propriétés antidiabétiques puissantes.

Nous exposerons, dans ce chapitre, l'histoire des travaux qui ont ouvert la voie aux réalisations actuelles, et la suite des essais qui ont précédé l'ère de l'« insuline ».

Passant rapidement sur les échecs de traitement du diabète par les ferments pancréatiques externes et par l'ingestion de tissu pancréatique, nous exposerons d'abord les tentatives d'injection de pancréas total, simplement émulsionné ou tout au plus macéré, puis les recherches ayant pour but de fractionner, par des méthodes chimiques, physiques, ou même physiologiques, les constituants du pancréas, et de séparer ainsi les portions actives des portions inactives ou nuisibles.

Un paragraphe discutera les résultats et les techniques, et l'exposé des principales étapes de la découverte de l'insuline servira de préambule à l'étude de cet important produit.

I. — ESSAIS DE TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR LE SUC PANCRÉATIQUE OU PAR LA DIASTASE

A l'époque où les relations entre diabète et pancréas étaient déjà établies, sans que fût encore soupçonnée la notion de sécrétion interne, plusieurs auteurs tentèrent d'abaisser la glycosurie de leurs malades au moyen de diastase. Ils pensaient ainsi employer l'équivalent de l'amylase pancréatique, considérée par eux comme un élément antidiabétique. Les résultats furent nuls ou même négatifs :

KUSSMAUL [717], dès 1874, injecta de la diastase dans les veines d'un diabétique : la glycosurie diminua. Mais cette chute de l'excrétion sucrée fut accompagnée d'une poussée thermique intense qui suffit à l'expliquer : c'est un fait bien connu que la fièvre diminue ou même supprime temporairement la glycosurie diabétique.

Plus tard, LÉPINE et BARRAL firent ingérer de la diastase à des chiens phloridzinés et à des sujets diabétiques. Il y aurait eu diminution de la glycosurie et de l'azoturie. Ce résultat, le seul favorable de la série, est d'ailleurs très sujet à caution.

Il en est de même pour la chute de glycémie, suivant une période d'hyperglycémie, qu'auraient observée LÉPINE et MARTZ [817] après injection intra-veineuse de suc de levûre au chien normal.

ROSENBERGER [1157] injecta de la zymase à des chiens dépancréatés : la glycosurie augmenta.

HILDEBRAND [616], injectant de la diastase à des animaux normaux, vit leur tolérance pour le sucre diminuer. Ces deux derniers résultats sont donc parfaitement négatifs.

Il en fut de même pour PARISET [1057], qui injecta du suc pancréa-

tique dans les veines de chiens diabétiques et vit leur glycosurie augmenter et leur glycémie s'élever.

II. — ESSAIS AU MOYEN DU PANCRÉAS TOTAL

Ils ne furent guère plus heureux.

A. — Tentatives d'opothérapie pancréatique par voie digestive.

Dans un premier groupe, nous rangerons les tentatives d'opothérapie pancréatique par *voie digestive*.

Malgré quelques résultats aberrants ou très critiquables, leur ensemble représente un échec complet.

En Angleterre, une série de médecins répondirent à une enquête ouverte en 1894 par le *British Medical Journal* au sujet de l'opothérapie pancréatique : MACKENSIE [888], WOOD [1369], WHITE [1332], SIBLEY [1216], MARSHALL [937], WILLS [1349], WILLIAMS [1344] ayant fait ingérer à des diabétiques du pancréas frais, du suc de pancréas ou des pancréatines du commerce, n'obtinrent aucun résultat favorable évident.

En Allemagne, SANDMEYER [1177], essayant l'action du pancréas sur la glycosurie des chiens dépancréatés par sa méthode, observa l'augmentation de la glycosurie jusqu'à 3 fois et même 14 fois sa valeur primitive après ingestion de 50 à 100 grammes de pancréas cru. L'ammoniurie et l'acétonurie furent aussi augmentées. Le pancréas cuit fut sans action.

Ces résultats furent confirmés par PFLÜGER [1098]. DE CÉRENVILLE [256], sur 5 cas traités par l'ingestion de pancréas cru, n'a obtenu qu'un résultat douteux et 4 échecs. BORMANN [195] et LISSER [841] rapportent la diminution de la glycosurie et de la polyurie chez les malades soumis à des lavements de pulpe pancréatique dans l'eau salée. Les malades gagnèrent du poids, mais il y eut rapidement intolérance.

A signaler aussi les tentatives d'opothérapie pancréatique per os de THESEN [1264] et de LAURITZEN [774].

En France, AUSSET [90] vit l'ingestion de pancréas de veau cuit abaisser de 38 grammes à 4 grammes la glycosurie d'un de ses diabétiques. Une diminution de la glycosurie aurait été observée de même chez le chien dépancréaté.

Des résultats favorables furent obtenus aussi par LAFFITTE [731] dont un malade, traité par ingestion de pancréas de veau cru et très frais, vit sa glycosurie tomber de 93 grammes à 17 grammes ; chez un autre malade, une glycosurie de 220 grammes disparut complètement.

A ces observations, il faut ajouter celles de GILBERT et CARNOT rapportées par LASSANCE [769], dans sa thèse sur les opothérapies dans le diabète sucré. Il est vrai que dans ces cas, la voie buccale, considérée comme très sujette à caution, avait été remplacée par la voie rectale : Sous l'influence de lavements de pancréas cru très frais, émulsionné finement, la glycosurie tomba de 188 grammes à 81 grammes chez un malade ; de 206 grammes à 86 grammes chez un second ; et de 106 grammes à 0 chez un troisième, avec amélioration de l'état général. Quelques résultats furent obtenus avec des suppositoires à base de pancréas desséché et par des pilules enrobées dans du gluten pour éviter l'action de la pepsine.

Malgré ces quelques observations favorables, l'auteur conclut à l'inefficacité pratique de l'opothérapie pancréatique dans le diabète sucré.

PRATT et SPOONER [1118] élevèrent la tolérance hydrocarbonée d'un chien diabétique par ingestion de pancréas frais.

Plus récemment enfin, LANGFELDT [757] fit ingérer à un chien dépancraté 100 grammes de pancréas de bœuf cru ou cuit, en remplacement de 100 grammes de sa ration de viande. Le pancréas bouilli abaissa la glycosurie et le rapport Glucose/Azote. La glycémie resta fixe. L'action favorable persista 3 jours, s'atténuant progressivement. Le pancréas cru, au contraire, éleva la glycosurie et le rapport D/N, avec action prolongée également pendant quelques jours.

En résumé, l'ingestion de pancréas cru augmente à coup sûr la glycémie, et c'est le fait d'une digestion plus facile des hydrates de carbone permettant leur meilleure assimilation ; elle n'augmente pas leur tolérance.

L'ingestion de pancréas cuit a diminué parfois la glycosurie. Pris à haute dose, en remplacement d'une autre partie de la ration, le pancréas cuit représente un aliment pauvre en hydrates de carbone : il agit par sa valeur diététique.

B. — Tentatives d'opothérapie pancréatique par voie parentérale.

Dans un second groupe, nous rassemblerons les essais de traitement antidiabétique menés par voie intraveineuse ou du moins sous-

cutanée, et utilisant le pancréas total émulsionné ou simplement macéré sans intervention de facteurs physiques ou chimiques destinés à en fractionner les constituants.

L'idée d'injecter des extraits pancréatiques aux diabétiques devait faire suite logique et immédiate à la découverte de VON MERING et MINKOWSKI et à son interprétation par LÉPINE.

BROWN SÉQUARD, qui venait de mettre en œuvre les traitements par extraits d'organes, vit dans le diabète expérimental l'occasion d'appliquer sa méthode, et dès 1891, il écrit, dans les *Archives de Physiologie* [212]:

« On réussirait probablement à faire disparaître le diabète même..., si l'on faisait, avec des morceaux de cette glande (le pancréas) pris chez un chien, la même opération qui a du succès avec des parties de la thyroïde, mais il serait bien mieux de faire des injections sous la peau où dans la cavité péritonéale du suc obtenu par la trituration du pancréas, et dilué ».

L'année suivante, BROWN SÉQUARD [213] publie les résultats d'injections intraveineuses d'extraits hydroglycérinés de divers organes. Il est simplement mentionné que l'extrait de pancréas de cobaye, filtré au papier, n'est pas toxique.

1. — Un premier groupe d'expérimentateurs se borne à observer l'effet des injections pancréatiques sur la *glycosurie*.

WILLIAMS [1344] dit avoir essayé sans résultat, chez un malade, les injections d'un extrait pancréatique préparé à Paris suivant la méthode de BROWN SÉQUARD.

La même idée fut mise à profit à peu près simultanément par MINKOWSKI et par un groupe de chercheurs italiens.

MINKOWSKI [976], injectant sous la peau d'un chien dépancraté « un extrait fraîchement préparé avec le pancréas d'un chien sain », n'observa pas de diminution de la glycosurie, au cours des 20 heures qui suivirent. La glycosurie augmenta, passant de 5 ou 6 grammes à 8^{gr},50. Le deuxième jour, un abcès se formait au lieu de l'injection et la fièvre fit diminuer la glycosurie de l'animal. L'essai fut abandonné.

En Italie, DE DOMINICIS [381] n'observa aucune modification de la glycosurie du chien dépancraté après injection intraveineuse, intrapéritonéale ou sous-cutanée d'une macération de pancréas.

CAPPARELLI [247 et 248] utilisa un extrait préparé extemporanément en triturant le pancréas prélevé sur l'animal encore vivant avec de

l'eau salée à 0,76 pour 100. La mixture fut injectée dans le péritoine d'un chien rendu diabétique par extirpation du pancréas. Le sucre commença à baisser dans l'urine 3 heures après, et bientôt, dans la plupart des cas, il disparut complètement.

Ces résultats, pourtant suspects, furent confirmés par VANNI [1299], qui nota, avec la même technique, un abaissement de la glycosurie. L'observation, plus complète que la précédente, note que les animaux survécurent peu à l'expérience. La recherche du glucose ne fut d'ailleurs que qualitative. L'expérience perd donc toute sa valeur, car on sait qu'à la période préagonique, la glycosurie diminue, puis disparaît spontanément.

Reprise au contraire par GLEY et THIROLOIX [515], la technique de CAPPARELLI échoua complètement.

BATTISTINI [120] injecta à deux diabétiques un extrait préparé par macération aseptique de pulpe pancréatique fraîche de veau ou de mouton avec poids égal de glycérine ou d'eau physiologique. Après expression et filtration sur papier stérilisé, l'extrait était dilué pour l'usage. La glycosurie tomba, chez l'un des malades, de 44 grammes à 12 grammes au 6^e jour ; chez l'autre, de 62 grammes à 3 grammes.

A ces résultats on peut objecter : 1^o La réaction locale intense, avec abcès chez l'un des malades et la fièvre chez les deux ; on sait que la fièvre diminue ou même fait disparaître la glycosurie ; — 2^o Le fait que les malades, en même temps qu'aux injections, avaient été mis au régime carné et c'est sans doute au traitement diététique que revient le mérite du résultat.

RÉMOND et RISPAL [1135] présentèrent en 1893, à la Société de Biologie, une observation très incomplète de diabète maigre traité par des injections d'extrait glyceriné de pancréas préparé comme celui de VANNI. Il est seulement noté que le volume et la densité des urines diminuèrent (probablement par action sur le rein), et que le traitement dut être interrompu.

WHITE [1332], en 1893, et SPILLMANN [1229], en 1896, ont communiqué quelques observations favorables de diabétiques traités par injection de suc de pancréas.

HÉDON [576, p. 52] essaya à son tour l'action des extraits pancréatiques sur des chiens dépancréatés. Des extraits stérilisés, injectés dans les veines ou sous la peau, ne donnèrent aucun résultat, même employés à dose massive : l'injection sous-cutanée de 50 grammes de pancréas dans 50 grammes de glycérine et 100 grammes d'eau amena la formation d'un abcès par digestion locale des tissus.

Une nouvelle tentative, avec le même extrait dilué dans un volume égal d'eau, filtré à la bougie sous pression carbonique, et injecté dans la saphène, fut un échec complet : l'animal reste faible, refuse la nourriture, puis se remonte. La diurèse est augmentée, ce qui n'étonne pas en raison du volume injecté, mais la glycosurie s'élève.

Des extraits de pancréas de bœuf, broyés et bouillis avec de l'eau, ne donnèrent pas de meilleurs résultats [*ibid.*; p. 64].

« En résumé, dit l'auteur, les injections sous-cutanées d'extraits aqueux ou glycerinés de la glande pancréatique chez les animaux diabétiques ne m'ont donné aucun résultat démonstratif » [*ibid.*, p. 131].

Pareille conclusion est donnée par WILLIAMSON [1347] en 1901, dans un article du *Practitioner*, où il déclare inactives contre le diabète toutes les préparations pancréatiques qu'il a essayé d'injecter sous la peau, dans le péritoine ou dans les veines.

C'est enfin l'aboutissement d'une série de recherches méthodiques de LETSCHKE [824] dont voici le résumé :

L'animal choisi comme réactif est la grenouille dépancréatée suivant la méthode de PFLÜGER. L'extrait pancréatique est une trituration aseptique du pancréas de grenouille très frais dans du sérum physiologique. L'auteur, estimant que les injections doivent être massives et répétées, puisque l'action du pancréas survit de très peu à son ablation, introduit sous la peau ou dans le péritoine l'équivalent d'un pancréas toutes les deux heures.

La glycosurie augmente chez les animaux ainsi traités. De plus, l'extrait est toxique, car leur survie est plus brève que celle des témoins. L'action est du même ordre sur des grenouilles normales. Le chauffage à 70°-80°, qui détruit les ferments externes, rend les extraits inactifs sur la glycosurie. Leur toxicité demeure. A 100°, ils sont devenus tout à fait inactifs sur les animaux normaux comme sur les animaux diabétiques.

« En résumé, conclut LETSCHKE, la sécrétion interne du pancréas n'est pas encore démontrée ».

MURLIN et KRAMER [1011], au moyen d'un extrait préparé en broyant du pancréas frais de chien dans le liquide de Ringer et en le laissant macérer plusieurs semaines à la glacière, obtinrent des résultats assez nets sur la glycosurie des chiens dépancréatés. La préparation avait été injectée dans les veines en même temps qu'une certaine quantité d'alcali et était administrée par la bouche. L'effet fut alors attribué par erreur à l'influence de l'alcali. Les derniers résul-

tats [1012, 1013 et 706] prouvent cependant que l'alcali seul n'amène pas la disparition de la glycosurie, la mise en réserve du glycogène, ni la combustion du sucre chez le chien dépancraté.

2. — Dans la plupart des travaux suivants, la glycosurie ne sera pas le seul test envisagé.

Dès 1895, MONTUORI [989] avait obtenu des résultats particulièrement intéressants : la glycosurie du chien dépancraté avait été nettement abaissée par l'injection d'un extrait aqueux de pancréas dans une veine mésentérique. Mieux encore, un chien étant devenu hyperglycémique après ligature des veines pancréatiques, cette hyperglycémie retomba presque à la normale après injection d'extrait pancréatique dans une veine mésentérique. Voici, à titre d'exemple, les résultats d'une expérience (glycémie par litre) :

Glycémie initiale.	1 ^{gr} , 12
— après ligature des veines pancréatiques. . . .	3 ^{gr} , 24
— après injection d'extrait pancréatique. . . .	1 ^{gr} , 85

LÉPINE [804, p. 174], toujours porté à étudier la glycémie, avait observé que, si l'injection de pancréatine provoque l'hyperglycémie, même chez le chien normal, une macération de pancréas, ou mieux le suc aqueux d'une macération de pancréas frais dans l'éther ou le décocté de pancréas, abaissent la glycémie et augmentent considérablement la glycolyse.

KLEINER et MELTZER [689], en 1915, avaient constaté que le glucose injecté dans les veines du chien dépancraté disparaissait du sang presque aussi vite que chez le chien normal, si l'on injectait en même temps que le glucose une émulsion de pancréas. Le travail fut repris en 1919 et 1920, par KLEINER [688] : Un pancréas frais de chien est finement haché, mêlé à 3 ou 4 fois son poids d'eau distillée stérile; après 20 heures de contact à la glacière, le liquide exprimé, non filtré, est mêlé à 5 volumes d'eau physiologique. L'émulsion est injectée très lentement dans la saphène, en 1 heure environ. On évite ainsi les phénomènes toxiques et le shock.

Les résultats sont intéressants : Si dans 6 cas la glycémie ne diminuait que très faiblement, dans 10 cas, elle baissait très nettement. Dans un cas, par exemple, elle tomba de 0,33 pour 100 à 1,7; dans un autre encore de 2,8 à 0,8 pour 100. A l'objection possible qu'il n'y aurait là qu'un effet de dilution par la masse de liquide injecté, l'auteur répond en montrant la fixité de la proportion d'hémoglobine dans le sang.

L'effet hypoglycémiant est bien spécifique du pancréas : des essais analogues, menés avec des extraits de rate, de muscle, de sous-maxillaire, ne donnèrent pas le même résultat. Par contre, la diminution de la glycosurie parut être une conséquence banale des injections d'extraits d'organes, par action toxique sur le rein.

CAMMIDGE, FORSYTH et HOWARD [240] obtinrent des résultats sensiblement analogues : abaissement de la glycémie ayant son maximum au bout de 1 à 2 heures, comme dans les cas de KLEINER.

Un groupe d'auteurs, dont nous envisageons ci-dessous les travaux, prit pour test, non plus le chien dépancréaté, mais le chien normal, rendu momentanément hyperglycémique par injection de glucose ou d'adrénaline.

DESBOUIS [356], injectant dans les veines d'un chien 50 centimètres cubes d'une macération de pancréas de chien dans l'eau physiologique, une demi-heure après l'injection de 1 milligramme d'adrénaline et de 10 grammes de glucose, vit le métabolisme basal s'élever de 23 pour 100.

ACHARD, RIBOT et BINET [13 et 15], ayant noté que la glycémie d'un chien normal de 12 kilogrammes s'élevait de 1 gramme à 3^{gr},10 après injection de 13 grammes de glucose, avec retour à la normale en 40 minutes, reprirent la même expérience en injectant une macération fraîche de pancréas maintenue 12 à 24 heures dans l'eau salée physiologique. L'hyperglycémie n'atteignit que 2^{gr},40, cessa en 20 minutes, et fut suivie d'une hypoglycémie prolongée. De même, l'hyperglycémie produite par l'adrénaline fut partiellement neutralisée par l'extrait pancréatique.

Avec une macération fraîche de pancréas de chien dans du liquide de Ringer, MURLIN et KRAMER [1011] virent le quotient respiratoire de chiens diabétiques s'élever de 10 à 18 points, indiquant une restauration partielle du pouvoir d'oxyder le glucose (KRAMER, MARKER et MURLIN [706]).

ROSS et DAVIS [1161], en 1923, injectèrent à des chiens un extrait obtenu en triturant au mortier, avec du verre pilé, 25 grammes de pancréas très frais bientôt additionné de 100 centimètres cubes d'eau physiologique et filtré sur gaze après une heure et demie de contact. La glycémie s'abaisa nettement. Pour une glycémie moyenne de 0,091 pour 100 au départ, la valeur de la glycémie n'était plus en moyenne que de 0,070 pour 100 au bout de 15 minutes. Elle remonta à 0,096 pour 100 au bout de 1 heure et demie. La chute moyenne fut de 23 pour 100.

Cet extrait prévint l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline injectée quelque temps après lui. Cette action antagoniste fut encore plus nette si le mélange adrénaline-extrait pancréatique était injecté après une demi-heure d'étuve.

L'action de l'extrait pancréatique sur la glycémie parut spécifique : un extrait de foie, préparé dans les mêmes conditions, se montra inactif sur la glycémie.

Enfin, FUCHS et SCHILL [477], prenant pour test le métabolisme gazeux, virent augmenter la consommation d'O² et la production de CO² par l'animal injecté, avec élévation du quotient respiratoire, après injection de suc pancréatique de presse.

L'étude des essais d'injection de pancréas normal, adulte et total, se termine par une série de travaux de PAULESCO [1063 à 1070, 1072] qui semble avoir obtenu un produit nettement actif sur la glycémie. Son œuvre, menée parallèlement à celle des auteurs de Toronto, avait donné à peu près en même temps des résultats tout à fait comparables.

A des chiens dépancréatés suivant une technique personnelle, très voisine d'ailleurs de la méthode de HÉDON, il injecta, dans la jugulaire, un extrait pancréatique préparé comme suit avec leur propre pancréas [1063] :

« La glande, aseptiquement prélevée, est hachée dans un broyeur Latapie stérilisé au four. On ajoute à ce hachis 10 fois son poids d'eau distillé stérilisé, et, après l'avoir agité à plusieurs reprises, on le place à la glacière. Au bout de 24 heures, on filtre à travers une double compresse de tarlatane stérilisée. On ajoute au filtrat 7/1000 de NaCl. Ainsi préparé, l'extrait est introduit dans une burette de Mohr stérilisée, reliée par un tube de caoutchouc à une canule. Il est poussé dans une veine jugulaire par la force de la gravité avec une vitesse moyenne de 100 centimètres cubes par 15 à 20 minutes. L'injection peut aussi être effectuée à l'aide d'une seringue de 20 centimètres cubes ». L'animal ne présente pas d'hyperthermie.

Les résultats suivants ont été observés :

« 1° Effet de l'injection chez l'animal dépancréaté [1064] :

« a) Diminution et même suppression passagère de l'hyperglycémie, qui peut être remplacée par de l'hypoglycémie. Diminution et même suppression passagère de la glycosurie.

« b) Diminution considérable de l'urée sanguine, ainsi que de l'urée urinaire.

« c) Diminution notable de l'acétonémie ainsi que de l'acétonurie.

« 2° L'effet de l'extrait pancréatique sur la glycémie et sur la glycosurie varie avec le laps de temps écoulé depuis l'injection [1065]. Ainsi, il commence immédiatement après l'injection, atteint le summum au bout de deux heures, et se prolonge environ pendant 12 heures. Puis reparaissent les symptômes du diabète. L'effet varie aussi avec la quantité de pancréas employé pour préparer l'extrait [1066].

« 3° Si, chez l'animal normal [1067], c'est-à-dire non diabétique, on injecte dans une veine de l'extrait pancréatique, on observe une diminution sensible de la glycémie ainsi que de l'urée sanguine et l'urée urinaire.

« 4° Pareils effets, portant spécialement sur l'hyperglycémie et la glycosurie diabétique ne sont produits : *a*) ni par une injection intraveineuse de sérum physiologique; *b*) ni par une injection intraveineuse d'extrait provenant d'un autre organe que le pancréas (rate); *c*) ni par une injection intrarachidienne d'une solution de nucléinate de soude qui provoque un accès de fièvre [1063]. »

Ces expériences furent complétées par l'étude des propriétés de cette macération de pancréas, et par des tentatives d'isolement de son principe actif.

Bien que cette dernière série de recherches [1068] soit nettement postérieure aux premiers résultats annoncés par l'école de Toronto, nous les résumons ici en quelques mots :

a) Si l'on ajoute à 100 centimètres cubes du macéré initial 1 centimètre cube de HCl, et qu'après 24 heures de contact, on neutralise à l'acide, il se forme un précipité, et le liquide filtre rapidement et très clair. Il est débarrassé de la plus grande partie des matières albuminoïdes et conserve ses propriétés antidiabétiques et hypoglycémiantes.

b) Une température comprise entre 50° et 100° paraît détruire le principe actif de l'extrait pancréatique.

c) L'addition de 5 volumes d'alcool fort à l'extrait pancréatique initial donne un abondant précipité protéique qui se montre inactif. La liqueur alcoolique, privée d'alcool par évaporation à basse température, conserve les propriétés antidiabétiques du produit initial.

En définitive, en dépit d'une majorité d'échecs, il semble indubitable qu'un certain nombre d'auteurs aient nettement constaté l'action sur la glycémie des macérations de pancréas très frais, même non dissocié.

III. — TENTATIVES D'ISOLEMENT DE LA SUBSTANCE ANTIDIABÉTIQUE DU PANCRÉAS

Malgré les quelques succès enregistrés par les auteurs dans l'emploi de simples macérations ou émulsions du pancréas frais, les résultats en paraissent bien fragiles. D'autre part, la critique physiologique exigeait que la démonstration soit faite à partir de tissu supposé endocrinien, et non pas à partir du mélange des tissus exocrine et endocrine, acineux et insulaire, qui constitue le pancréas total. Le problème revenait en somme, pour les physiologistes, à séparer autant que possible les tissus insulaire et acineux; pour les chimistes, à essayer d'isoler, par des méthodes appropriées, le produit de la sécrétion interne du produit de la sécrétion externe.

A. — *Essais de séparation anatomo-physiologiques.*

L'idée de préparer des extraits pancréatiques à partir de tissu insulaire pur semble avoir suivi de très près la localisation insulaire de la fonction endocrine de la glande.

Dès 1896, LAGUESSE préparait un extrait de pancréas fœtal de mouton, prélevé à une période du développement antérieure à l'apparition des acini exocrines, et les essais rapportés dans la thèse de GONTIER DE LA ROCHE [524] font de LAGUESSE l'un des plus importants précurseurs de l'insuline.

Quoi qu'il en soit, on peut ainsi classer les méthodes qui s'efforcèrent d'obtenir des extraits pancréatiques à partir de tissu insulaire pur :

1. — *Extraits de portion caudale du pancréas.* — Sur le pancréas de porc, analogue au pancréas humain, la région caudale est beaucoup plus riche en îlots de Langerhans que la région capitale : d'où l'idée de fractionner anatomiquement le pancréas et d'utiliser seulement sa partie caudale.

Proposé par HEIBERG [594] en Allemagne, ce procédé fut préconisé et essayé en France par le P^r GILBERT (Thèse de LASSANCE [769]). Des diabétiques furent traités par ingestion de pulpe fraîche ou desséchée, obtenue exclusivement avec la partie caudale du pancréas.

2. — *Extraits de pancréas fœtaux*, prélevés à une époque du développement où leur activité se manifeste déjà, alors que n'ont encore apparu ni le tissu acineux, ni la sécrétion externe. L'emploi de cette méthode fut une des étapes de la découverte de l'insuline et nous la retrouverons à ce titre. Rappelons seulement que LAGUESSE [524] fut le premier à la mettre en œuvre, et que SZOBOW [1255] en conseilla l'emploi.

3. — *Extraits de pancréas dégénérés*, réduits à leur tissu insulaire après disparition du tissu acineux consécutivement à la ligature des conduits excréteurs de la glande.

Ici encore, LAGUESSE semble avoir été le précurseur de la méthode : Dans la thèse de GONTIER DE LA ROCHE [524], est rapportée la préparation d'un extrait hydroglycériné de pancréas de cobaye, exclus depuis 7 jours, ou de pancréas de lapin exclus depuis 14 jours, c'est-à-dire réduits à leur tissu insulaire.

Malheureusement, le laboratoire d'histologie n'était pas outillé pour l'expérimentation physiologique, et les chiens dépancréatés destinés à l'essai de ces préparations moururent prématurément.

L'expérience ne fut pas reprise.

Quoi qu'il en soit, la thèse de GONTIER DE LA ROCHE comporte un plan de travail qui semble le programme exact des expériences par lesquelles les physiologistes de Toronto aboutirent à la découverte de l'insuline.

Préconisée aussi par SZOBOW [1255], l'expérimentation des extraits de pancréas dégénérés fut reprise, en 1905, par le P^r GLEY. Des pancréas dégénérés après injection d'huile, obturatrice du canal de Wirsung, furent traités par macération, et cet « extrait de glande interne ainsi dissociée de la glande externe », injecté dans les veines de chiens dépancréatés : leur glycosurie diminua.

Mais, là encore, les expériences furent arrêtées par l'insuffisance des moyens matériels. Elles ne furent confiées qu'à un pli cacheté [520], ouvert en 1922, après qu'une méthode identique, servie par des moyens puissants, eut permis aux Canadiens de découvrir l'insuline.

SCOTT [1200] avait tenté la même expérience, en 1912, et l'avait également abandonnée.

4. — Enfin, l'existence chez les Poissons Téléostéens d'*îlots principaux* représentant la portion endocrine du pancréas, pure de tissu acineux, permettait aussi cette dissociation.

Les résultats obtenus par RENNIE et FRASER [1140], en faisant ingérer à des diabétiques ou en leur injectant des extraits crus ou bouillis de ce tissu insulaire pur, furent d'ailleurs assez médiocres.

Nous verrons plus loin comment MACLEOD [899] a démontré l'extrême richesse en sécrétion interne de ces « îlots principaux » de tissu endocrinien pur.

5. — On pourrait considérer comme un mode d'extraction physiologique la méthode des *perfusats*, qui emploie la voie de la circulation naturelle pour recueillir le produit versé normalement dans le sang par les cellules insulaires. Nous avons traité, dans un chapitre précédent (Voir p. 106), la question des *perfusats*. Nous nous bornerons à la rappeler ici.

B. — Essais de séparation physico-chimiques.

De nombreux auteurs tentèrent d'isoler le principe de la sécrétion interne du pancréas, ou du moins de préparer des extraits qui en possèdent les propriétés.

A l'exception du travail un peu aberrant d'ISCOVESCO [639], qui essaya, sans résultats bien nets, l'action de lipoides extraits du pancréas, l'ensemble des chercheurs prit pour point de départ les notions déjà acquises sur les sécrétions internes.

C'est ainsi que, dès 1897, HUGOUNENQ et DOYON [628] étudièrent l'action des produits d'une digestion tryptique de pancréas frais de bœuf ou de chien, dans l'espoir de réussir par l'emploi de la méthode qui permit à BAUMANN d'isoler l'iodothyline de la glande thyroïde. Les résultats furent négatifs dans leur ensemble.

Les auteurs qui suivirent, et dont la série rejoint tout naturellement les heureuses recherches de Toronto, appuyèrent leurs travaux sur 2 hypothèses principales :

1° La substance cherchée est de la classe des hormones. Elle doit être soluble dans l'eau, insoluble dans les solutions alcalines, plus stable en milieu légèrement acide (KNOWLTON et STARLING [693]).

2° L'action des ferments digestifs, non seulement contraire, mais paraît détruire le principe hypoglycémiant (SCOTT [1200], CROFTON [338]).

Aussi, les moyens physiques et chimiques furent-ils choisis aussi proches que possible de ceux qui réussissaient dans la préparation de

l'hormone type : la sécrétine, et aussi capables que possible de détruire, ou du moins de séparer la sécrétion externe et surtout la trypsine. Ainsi s'explique l'emploi, par les auteurs, de la chaleur, de l'alcool, des acides, employés séparément et plus généralement combinés les uns aux autres. Les méthodes sont à peu près aussi nombreuses que les auteurs ; c'est pourquoi nous prendrons ici l'ordre simplement chronologique.

BLUMENTHAL [184] partit du suc de presse de pancréas, précipita les protéines par l'alcool et administra le filtrat. L'extrait était probablement mal déprotéiné. Injecté dans les veines d'un chien, il tua l'animal. Injecté sous la peau de l'animal, ou de malades graves, il ne produisit qu'une nécrose locale. Dans un cas, l'utilisation du sucre fut augmentée de 40 pour 100. Ce travail, assez peu connu, est antérieur à la découverte de la sécrétine, des « hormones » et de leurs propriétés.

CONHEIM [313 à 316], dans une série de travaux sur la glycolyse, de 1903 à 1906, montra l'existence dans le pancréas d'une substance « activatrice » de la glycolyse d'une solution de sucre en présence de pulpe musculaire. Cet « activateur pancréatique » fut tout d'abord du suc de presse de pancréas, puis un extrait purifié, obtenu comme suit [314] : Du pancréas de veau est haché menu, jeté dans l'eau bouillante et exprimé à sec. Le résidu est extrait par plusieurs parties d'alcool. La solution alcoolique est évaporée et le résidu repris par l'éther à chaud. Le résidu insoluble dans l'éther est, soit dissous directement dans l'alcool, soit dans l'eau, filtré, évaporé et seulement alors repris par l'alcool. Pour les essais, une quantité déterminée de cette solution est évaporée, et le résidu dissous dans l'eau, en quantité suffisante pour que 10 centimètres cubes correspondent à 1 gramme de pancréas.

« Par sa thermostabilité, ses solubilités, « l'activateur pancréatique » semble ne pas être un ferment, mais se rapproche des sécrétions endocrines déjà connues ».

CROFTON [339], médecin irlandais, en chauffant du pancréas de porc à 80°, pour en coaguler les protéines et en détruire la trypsine avec l'espoir de laisser intacte la sécrétion interne de la glande, obtint un extrait qu'il essaya sur ses malades diabétiques. Il y eut amélioration de l'état général et augmentation de la tolérance hydrocarbonée. L'extrait arrêta un coma en imminence.

ZUELZER [1374, 1375 et 1377] crut avoir résolu le problème en présentant sa fameuse « Pankreas Hormon ». Elle se préparait d'abord

au moyen de pancréas haché, additionné de bicarbonate de soude en quantité suffisante pour rendre la réaction légèrement alcaline, et abandonné quelques jours à l'autolyse. ZUELZER renonça plus tard à ce temps de la préparation, qui n'allait pas sans une grande perte d'activité, et partit directement du pancréas très frais prélevé à la période la plus active de la digestion. Après expression de la pulpe pancréatique, le liquide était additionné d'une quantité suffisante d'alcool pour qu'une nouvelle quantité n'y formât plus de précipité, et le filtrat concentré dans le vide, puis évaporé à sec. Le produit final obtenu était, d'après ZUELZER [1375], une poudre fine, sèche, grise, soluble dans l'eau ou les alcalis dilués, libre de ferments, ne donnant pas les réactions des protéiques. L'élimination des protéiques par l'alcool devait être cependant assez incomplète si l'on en juge par le shock que produisirent les injections intraveineuses.

Expérimentalement, cet extrait injecté au chien dépancraté diminue sa glycosurie de 50 pour 100. Injecté à l'animal normal en même temps que de l'adrénaline, il inhiba la glycosurie adrénalinique. Cet antagonisme entre adrénaline et extrait pancréatique servit de témoin à ZUELZER pour étalonner ses préparations en vue de l'usage thérapeutique.

Cliniquement, ces extraits injectés dans les veines de diabétiques se montrèrent actifs en abaissant la glycosurie et l'acétonurie. 6 observations particulièrement démonstratives sont présentées [1377] : On voit un diabétique moribond sortir du coma et survivre plusieurs jours. Dans un diabète infantile, l'acétonurie disparaît sans baisse notable de la glycosurie. L'acide acétyl-acétique disparaît avant l'acétone. Une gangrène s'améliore nettement. Le malade, dans le précoma, put subir une intervention. La plaie se cicatrisa.

Les malades se sentent mieux et reprennent du poids. L'action dure environ 3 jours; puis le diabète reprend son cours. L'injection détermine un léger shock. Dans la plupart des cas, il y a frisson et réaction thermique notable. Malheureusement, la « Pankreas Hormon » perdait toute son activité en quelques jours.

Dans le brevet délivré en 1912 aux États-Unis, il est noté que la « Pankreas Hormon » est une « préparation trop septique pour servir au traitement des personnes » (cité par MURLIN [1009]).

ZUELZER poursuit ses recherches et son produit actuel, dont la préparation détaillée ne semble pas avoir été publiée, a été mis dans le commerce sous le nom d'« Acomatol » ou d'insuline allemande [1376].

FORSCHBACH [459] tenta de reprendre les essais de ZUELZER. Un produit préparé suivant la technique de la « Pankreas Hormon » fut injecté dans les veines de chiens dépancréatés. Il y eut diminution de la glycosurie dans la proportion de 7 à 1 et abaissement du rapport D/N.

Cliniquement, FORSCHBACH échoua : un produit, datant de 14 jours, se montra tout à fait inactif. L'injection de produit frais à un malade diminua la glycosurie et abaissa le rapport D/N, mais au prix d'une réaction fébrile atteignant 40°, avec anurie de 24 heures, ce qui fait perdre toute valeur à la diminution de la glycosurie. L'acétonurie resta élevée. L'auteur ne renouvela pas un essai aussi dangereux pour le malade et la « Pankreas Hormon » ne fut plus employée.

VAHLEN, à son tour, présenta toute une série de mémoires [1294 à 1297] au sujet d'un principe retiré par lui du pancréas et représentant l'hormone pancréatique, supposée agir comme un agent catalytique spécifique de la décomposition du sucre.

Cet agent catalytique, dénommé « métaboline », se transformerait avec la plus grande facilité en une substance antagoniste, l'« antiboline ». VAHLEN caractérisa la métaboline et l'antiboline par leur action accélératrice ou inhibitrice sur la fermentation alcoolique.

La préparation du produit est fort compliquée [1294]. Ses principaux temps comprennent un traitement de la pulpe pancréatique par SO^4H^2 à 2 pour 100 ; un traitement par le chlorure de zinc en solution alcoolique, à 135°-140° du produit préalablement desséché et dégraissé ; une précipitation par l'acétate de cuivre, en liqueur alcaline, après élimination du zinc ; enfin, une reprise par SO^4H^2 .

La métaboline serait une poudre grise, insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis et les carbonates alcalins, reprécipitable par les acides, stable à la chaleur.

Certains corps, comme l'acide lactique, transforment la métaboline en antiboline, ce qui expliquerait l'inactivité de la métaboline prise par la bouche. Vahlen s'est très longuement étendu sur les circonstances de la réaction réversible métaboline $\rightleftharpoons$ antiboline [1294].

Des substances analogues à celles retirées du pancréas auraient été extraites de la levûre de bière [1295] et même des téguments de la pomme de terre.

Par action de l'acide sulfurique, dans certaines conditions, la métaboline de la levûre de bière aurait pu être rendue irréversible, et transformée en « irréboline », inattaquable au cours de la traversée digestive [1295 et 1296].

Les essais thérapeutiques au moyen de la métaboline primitive, administrée par os, ont été nuls [1294 et 1295].

Par injection sous-cutanée ou intraveineuse, la métaboline aurait diminué, pendant 48 heures, la glycosurie de chiens dépancrétés (MOHR et VAHLEN [985]).

La métaboline irréversible, même prise par la bouche, aurait également diminué la glycosurie du diabétique (VAHLEN [1295 à 1297], LOENING [845]) en élevant la tolérance hydrocarbonée des sujets (LOENING et VAHLEN [846]).

Elle agirait aussi sur la glycosurie consécutive à l'administration de phloridzine ou d'adrénaline.

L'action de la métaboline sur la glycémie du lapin normal est lente et durable. VAHLEN explique l'activité du produit par élévation de la consommation du sucre.

VAN DE PUT [1298] vit l'addition d'un extrait pancréatique au sang de chien dépancrété restituer à ce sang son pouvoir glycolytique considérablement diminué. L'extrait était obtenu en broyant du pancréas frais de chien dans l'eau salée, puis en chauffant à 70° pour détruire les ferments externes. Le produit était centrifugé et finalement passé à la bougie.

DE MEYER [968, 969, 972], pour obtenir le sérum anti-pancréatique dont l'action rendait diabétique un animal normal (voir p. 38), injectait dans le péritoine du lapin un extrait préparé en broyant, dès son prélèvement, un pancréas de chien dans du sérum préalablement amené à 70°, en chauffant le tout à 70° pendant une demi-heure pour se débarrasser des ferments externes, et filtrant. Le filtrat était injecté.

SCOTT [1200] s'efforça de préparer un extrait en évitant l'action des ferments digestifs. Il essaya d'abord un extrait de pancréas dégénéré après ligature des conduits excréteurs, puis il l'abandonna comme une technique vraiment peu pratique et tenta l'isolement par voie chimique. Dans le but d'inactiver les ferments externes, les tissus sont laissés un certain temps en contact avec de l'alcool fort. 2 modalités furent employées successivement :

« 1° Le pancréas, trituré avec du sable et de l'alcool chaud à 40°, est extrait de nouveau par de l'alcool en quantité suffisante pour amener le titre final à 85°..... L'extrait est filtré et le filtrat évaporé sous pression réduite et dans un léger courant de CO². Le résidu est repris par l'éther à la température ambiante. L'extrait éthéré n'est pas employé. Le résidu est dissous dans l'alcool à 95°, quantité suffisante

pour que 10 volumes de solution correspondent à 1 gramme de glande fraîche. Pour l'usage, on évapore la quantité désirée, on dissout le résidu dans l'eau salée à 0,85 pour 100 pour l'injection ».

La préparation est peu soluble dans l'eau salée, si bien que plus de 60 centimètres cubes sont nécessaires pour les quantités de pancréas employées.

Essayé sur le chien dépancraté, cet extrait se montra parfaitement inactif. Les animaux présentèrent toutefois des phénomènes dépressifs.

2° La glande, imbibée d'alcool comme dans le premier cas est évaporée à sec dans le vide, puis extraite par l'alcool absolu à la température de 38°. Les auteurs pensaient ainsi enlever par l'alcool les principes dépressifs. Le résidu, épuisé par l'alcool, est repris par l'eau légèrement acidulée par l'acide acétique. On filtre aussi rapidement que possible et on évapore à siccité. On recouvre d'alcool absolu pour conserver. Pour injecter, on décante l'alcool, on ajoute 20 centimètres cubes de solution saline. La solution est plus facile que dans le premier cas, mais l'aspect est celui d'une fine suspension colloïdale.

Essayé sur le chien dépancraté, cet extrait diminua temporairement la glycémie et abaissa le rapport D/N, sans qu'on puisse dire si cette action était spécifique, ou si elle dépendait d'une hyperthermie notable ou d'une action toxique sur le rein.

Pour médiocres qu'aient été les résultats, on ne peut s'empêcher de rapprocher le procédé de Scott des méthodes actuellement en usage pour la préparation de l'insuline. Il semble que le titre alcoolique utilisé ait été trop élevé pour dissoudre le principe actif en l'absence d'acide.

KNOWLTON et STARLING [693] émirent l'opinion que la sécrétion pancréatique « serait un corps diffusible, soluble dans l'eau, instable en solution alcaline, mais plus stable en solution légèrement acide, non détruit immédiatement à la température de l'eau bouillante ». En conséquence, ils mirent en œuvre la méthode suivante de préparation :

Le pancréas est broyé avec du sable et quelques gouttes de HCl N/10 pour avoir une réaction légèrement acide. Après agitation et broyage avec 35 centimètres cubes de liquide de Ringer légèrement acide, la mixture est portée rapidement à l'ébullition, en ajoutant au besoin quelques gouttes de HCl dilué pour maintenir une légère acidité pendant l'ébullition. Le mélange est jeté sur filtre. Le

filtrat, pratiquement déprotéiné, est neutralisé, avant l'emploi, par quelques gouttes de CO_3Na^2 . Les auteurs prirent pour témoin de l'activité de leur extrait la consommation du sucre par le cœur isolé. Le sang de chien diabétique, qui diminue la consommation du glucose par le cœur de chien normal, rend à nouveau possible l'utilisation du sucre quand il est additionné de cet extrait pancréatique; et les auteurs de conclure : « Ces expériences semblent indiquer que le pancréas produit normalement une substance lancée continuellement dans le sang circulant, et qui peut être appelée l'hormone pancréatique. Cette substance est soluble dans les solutions acides diluées. Elle est thermostable et peut donc être extraite du pancréas frais par broyage de cet organe et ébullition avec des solutions salines légèrement acides ».

S'ils avaient employé un test moins indirect, peut-être les auteurs auraient-ils constaté des résultats plus nets.

VERZAR et FEJER [1304] tentèrent sans succès de confirmer les expériences de KNOWLTON et STARLING.

MURLIN et KRAMER [1011] essayèrent de transposer en clinique ces résultats un peu théoriques. Ils préparèrent un extrait par la méthode de KNOWLTON et STARLING (décoction dans du liquide de Ringer, addition de HCl pendant l'ébullition, neutralisation), et l'injectèrent dans les veines de 3 diabétiques. Les résultats furent nuls dans 2 cas. Dans un troisième, il y eut chute de glycosurie et du rapport D/N. Encore ce dernier cas est-il discutable, de l'avis même des auteurs. Il faut tenir compte de l'action toxique de l'extrait sur le rein, et aussi de l'action hypoglycémiante de la réaction alcaline de l'extrait.

Sur le chien dépancraté, cet extrait éleva le quotient respiratoire et le métabolisme basal.

Devant la médiocrité des résultats, les auteurs avouèrent que « ni l'emploi d'extrait suivant KNOWLTON et STARLING, ni la transfusion de sang normal ne réussissent pratiquement à rendre au chien dépancraté la faculté de brûler du sucre » [1011].

Dans un mémoire récent, MURLIN [1009] paraît se repentir de n'avoir pas assez dégagé l'enseignement de certains résultats. L'élévation du quotient respiratoire, en particulier, se montrait très supérieure à celle que pouvait provoquer la réaction du milieu, et l'emploi de HCl N/5 comme liquide d'extraction mettait en bonne voie une nouvelle série de travaux entrepris à l'insu de l'œuvre commencée à la même époque par BANTING à Toronto.

THOMPSON [1277] a rappelé, en 1922, qu'il avait, dès 1919, réussi à

préparer un extrait bouilli et filtré de pancréas frais. Cet extrait avait abaissé momentanément la glycémie d'un diabétique. L'auteur se l'était fait injecter à lui-même dans une veine et sa glycémie avait également baissé.

PETSCHACHER [1090] signale qu'une extraction méthodique et fractionnée du pancréas de cheval lui a donné surtout des produits hyperglycémiant, mais aussi une substance hypoglycémiant.

KRASTEL et STUBER [707] ont préparé un extrait méthylique de pancréas par macération suivie d'épuisement à chaud en milieu acidulé à 2 pour 100. Le filtrat est traité par l'acide phosphotungstique et le précipité, repris par l'eau, est mis à digérer avec de la baryte. Après filtration, le liquide est saturé par SO^4H^2 , et le produit final injecté directement ou après purification par divers réactifs.

Les meilleurs résultats furent obtenus avec l'extrait méthylique acide brut, avant traitement par l'acide phosphotungstique : la glycémie d'un chien dépancraté fut nettement abaissée, passant par exemple de 0,37 à 0,23 pour 100. L'action antidiabétique atteignait son maximum 15 à 20 minutes après l'injection, mais ne durait que 2 ou 3 heures.

GARDIN [486] fit plus nettement la preuve de l'activité d'un extrait pancréatique préparé par lui en collaboration avec CARRION et GUILLAUMIN. Cet extrait était obtenu par décoction de 1 partie de pancréas de porc très frais dans 3 parties d'eau salée physiologique.

Les résultats rappelés par ACHARD [9] à l'Académie de Médecine en avril 1923, furent les suivants :

1° Chez le sujet normal, l'injection intra-veineuse de 20 à 40 centimètres cubes de la décoction produit un accroissement marqué des échanges respiratoires, une élévation du quotient respiratoire et un abaissement de la glycémie.

2° Chez le diabétique, elle produit aussi l'accroissement des échanges gazeux, l'élévation du quotient respiratoire et un léger abaissement de la glycémie (de 4^{er},15 à 2^{er},80 dans un cas rapporté en 1923 [9]).

3° Chez le diabétique, l'association de l'injection d'extrait pancréatique et de l'ingestion de 20 à 50 grammes de glucose produit une augmentation des échanges gazeux et du quotient respiratoire plus grande, une hyperglycémie moins élevée que s'il y avait eu seulement ingestion de glucose. L'action se produit encore si le sujet, au lieu de les recevoir en injection, ingère 60 centimètres cubes de l'extrait pancréatique.

4° Le syndrome d'augmentation des échanges respiratoires avec chute de glycémie caractérise l'utilisation du glucose par les tissus, c'est-à-dire, un regain d'activité glycolytique. Il y a donc action antidiabétique de l'extrait pancréatique employé.

5° L'action antidiabétique doit être rapportée à une substance issue du pancréas et non à la réaction (pH 6,5), au shock protéique (produit complètement déprotéiné), à la choline (pas de réaction de Florence) ou à l'eau salée (très peu de sels).

6° La substance antidiabétique est soluble dans l'eau. Elle est thermostable. Elle peut pénétrer dans l'organisme par voie digestive sans perdre de son activité.

7° L'introduction de cet extrait dans l'organisme ne présentant pas d'inconvénients notables, GARDIN envisage son utilisation thérapeutique régulière.

Les recherches en étaient là quand parurent les travaux canadiens et l'insuline.

M. WALLIS [1320] publia son procédé et ses résultats à une époque où les premiers travaux de BANTING étaient déjà connus. Sa méthode semble pourtant fort rudimentaire et son extrait pancréatique trop grossier pour mériter le nom d'insuline et figurer à ce titre dans la troisième partie du présent travail.

Après un essai par macération très prolongée dans l'alcool fort, le problème de la destruction de la pepsine fut abordé d'après les données des expériences de CROFTON (voir p. 124) et l'auteur mit en œuvre l'action de la chaleur sur un mélange de pulpe pancréatique et d'alcool.

La préparation peut être ainsi résumé :

Des pancréas prélevés sur des porcs à jeun depuis 24 heures sont finement divisés et mêlés à de l'alcool. La mixture est portée au bain-marie qu'on maintient 1 heure à 60°. Puis l'alcool est distillé sous pression réduite. La mixture fonce en couleur à mesure qu'elle se concentre. Quand elle a pris une teinte brune, le mélange est exprimé. Le liquide exprimé est filtré, donnant une liqueur limpide ambrée qu'on évapore à sec à l'étuve à 100°. La masse ainsi obtenue se pulvérise facilement et se conserve à la glacière en flacons scellés.

C'est une poudre d'odeur spéciale, déliquescente, très soluble dans l'eau, et paraissant contenir, outre le principe actif, un polypeptide et des lipoïdes qui englobaient et protégeaient le principe actif.

L'activité est détruite par les alcalis. Les acides, en particulier HCl 0,2 pour 100, assurent au contraire sa stabilité.

Cet extrait pancréatique se serait montré activateur de la glycolyse *in vitro* (aucun chiffre ne figure dans le texte original). Il abaisse nettement la glycémie du lapin.

Employé en clinique, sous forme de capsules gélatinisées prises par la bouche, il aurait diminué l'hyperglycémie des malades, fait disparaître leur glycosurie, et élevé leur tolérance hydrocarbonée, pour des doses de 3 à 6 grammes par jour. Les réactions locales ont empêché son emploi en injections. Ce procédé de M. WALLIS présente l'intérêt d'avoir servi de point de départ aux travaux français de CHABANIER et à son mode de préparation d'un extrait pancréatique bien connu.

IV. — DISCUSSION : PRINCIPALES CAUSES D'INSUCCÈS DES EXPÉRIENCES PRÉCÉDENTES

Avant d'aborder l'histoire d'un dernier groupe de recherches, qui aboutirent à la mise en pratique de l'« insuline » de Toronto, il nous semble intéressant de grouper en quelques lignes les raisons apparentes de l'échec des prédécesseurs.

On peut en effet considérer comme échec l'ensemble des tentatives dont nous venons d'épuiser la liste. Certains obtinrent bien des résultats parfois indiscutables. Aucun de ces résultats ne parvint à s'imposer.

De ces échecs, la cause doit être recherchée, d'une part dans l'insuffisance des moyens employés pour témoigner de l'activité des préparations, d'autre part dans le défaut des méthodes de préparation elles-mêmes.

1. — La plupart des auteurs, surtout au début, se contentèrent d'étudier la glycosurie diabétique. Or, la glycosurie est un phénomène où l'élément rénal joue un rôle considérable, et l'action néphrotoxique des extraits pancréatiques non purifiés a été, à plusieurs reprises, clairement démontrée. Des substances toxiques non spécifiques, telles que la peptone, l'hirudine, peuvent empêcher la glycosurie adrénalinique. « L'irritation bloque le rein, la diurèse diminue, et la glycosurie diminue tout aussi bien que la chlorurie ; la glycémie s'élève d'ailleurs » (FURTH et SCHWARTZ [480]).

MAC CARTHY et OLMSTEDT [879] ont montré qu'un perfusé de rate, tout comme un perfusé de pancréas, diminuait la glycosurie et abaissait le rapport D/N.

Le phénomène se complique encore si le sujet réagit par de la fièvre. Celle-ci, comme CL. BERNARD l'avait établi depuis longtemps, diminue ou même supprime la glycosurie. Cette critique s'applique aux observations de SCOTT [1200], de MURLIN et KRAMER [1011], de ZUELZER [1375] et de FORSCHBACH [459].

Combien plus incertains encore sont les témoignages tirés du métabolisme basal et du quotient respiratoire, défendus surtout par MURLIN [1011, 1013, 1014], tous phénomènes dépendant d'un grand nombre de facteurs. Pour leur accorder une signification, il faut admettre d'abord que le pancréas agisse sur la combustion du sucre, ensuite que cette combustion soit totale. Ces deux faits sont loin d'être démontrés.

Le même reproche s'applique davantage encore aux méthodes de mesure de la glycolyse. Il y a vraiment trop loin de l'action endocrine du pancréas à celle d'une pulpe pancréatique sur une solution sucrée, fût-ce en présence de sang ou de pulpe musculaire (VANDEPUT [1298], DE MEYER [972], CONHEIM [314]).

La démonstration par une action sur les organes isolés ou perfusés (foie : MARTZ [941], cœur : KNOWLTON et STARLING [693]) souffre du même défaut.

Enfin, des méthodes comme celles de ZUELZER [1373] reprises par ACHARD [13 et 15] et ses élèves, pour intéressantes qu'elles soient, sont également critiquables : L'antagonisme du pancréas et de la surrénale, sur lequel s'appuient ces méthodes, n'est rien moins que démontré : les actions s'opposent, mais indirectement et par l'intermédiaire de facteurs variables qui rendent impossible la mesure de l'une des actions par la valeur de l'autre.

Par l'étude de la *glycémie* au contraire, on peut obtenir un témoignage direct et rapide de l'activité antidiabétique d'un produit. L'hyperglycémie n'est-elle pas le premier trouble décelant l'état diabétique ? Et sa grandeur ne donne-t-elle pas pratiquement la mesure de l'intensité d'un diabète ?

Malheureusement, les méthodes de dosage du glucose employées jusqu'à ces dernières années empêchaient l'étude courante de la glycémie, aussi bien en physiologie qu'en clinique. La masse de sang nécessaire aux déterminations était trop considérable pour pouvoir être prélevée assez fréquemment sans danger pour le sujet, et même pour l'expérience : on sait en effet que la saignée provoque l'hyperglycémie. La mise en pratique des micro-méthodes, comme celles de LEWIS et BENEDICT à l'acide picrique, de FOLIN et WU à l'acide phospho-

molybdique, celle de BANG, celle de SHAFFER-HARTMANN, qui déterminent le cuivre par iodométrie, permirent de multiplier les prises de sang. Et les progrès se sont montrés considérables depuis 5 ou 6 ans que sont employées couramment les micro-méthodes.

2. — Les expérimentateurs d'un premier groupe échouèrent pour avoir administré le pancréas par la voie digestive, dont les sécrétions externes paraissent détruire le principe endocrinien du pancréas. Cette cause d'échec paraît avoir été reconnue assez précocement par CROFTON [338].

Pour ceux qui utilisèrent la voie intraveineuse, l'obstacle fut surtout la masse de protéines contenue dans les extraits, d'où shock et fièvre ; et aussi les produits hyperglycémiant, comme la leucine (PETSCHACHER [1090]).

Mais la véritable pierre d'achoppement fut, nous l'avons vu plus haut, la séparation des sécrétions interne et externe du pancréas, les ferments pancréatiques externes s'affirmant davantage, à mesure des tentatives, comme de puissants destructeurs des principes pancréatiques endocrines.

C'est à la solution de ce problème que s'attachèrent, avec une belle ardeur, les heureux chercheurs de Toronto.

V. — LA DÉCOUVERTE DE L'INSULINE

Une dernière époque date de la mise au point par MACLEOD et ses élèves d'une méthode de préparation d'extraits actifs, méthode assez régulière pour être transposable dans l'industrie. En même temps étaient précisés l'essai physiologique et l'emploi clinique du nouveau produit.

L'exposé de ces travaux constituera la majeure partie du présent travail. Aussi ne présenterons-nous dans ce chapitre que la genèse de ce qu'on a pu appeler « La découverte de l'insuline ». Le terme de découverte est sans doute excessif théoriquement, car il laisserait supposer la démonstration d'un corps resté inconnu en tant qu'individu chimique. Ce terme exagère aussi parce qu'il semble oublier des travaux antérieurs ou contemporains (LAGUESSE, GLEY, PAULESCO, MURLIN et ses collaborateurs).

Cependant, en fait, cette date marque un immense progrès dans l'étude de la sécrétion interne du pancréas et dans le traitement du diabète.

Au cours de l'année 1920, BANTING, un jeune docteur de l'Université de Toronto (Canada) et BEST, un étudiant de la même Université, décidaient de rechercher le produit de la sécrétion interne du pancréas. Ayant pris comme hypothèse de départ la destruction de la sécrétion interne du pancréas par la sécrétion externe du même organe, ils cherchaient dans la littérature les moyens de séparer les deux sécrétions, quand, en novembre 1920, leur attention fut attirée par la lecture d'une publication traitant de la dégénérescence du tissu acineux après ligature des conduits excréteurs. D'où l'idée renouvelée de LAGUESSE de préparer un extrait à partir du tissu endocrinien ainsi débarrassé de tissu acineux.

L'idée fut soumise au P^r MACLEOD, et, dès mai 1921, le travail commença au Laboratoire de Physiologie de l'Université de Toronto.

Sur un certain nombre de chiens, les conduits excréteurs du pancréas furent ligaturés. Au bout de 7 à 10 semaines, des témoins ayant montré la dégénérescence du tissu acineux, les premiers extraits furent obtenus par macération du pancréas recueilli immédiatement avant d'être traité. C'était en somme le procédé employé par GLEY [517 et 520] en 1905 et tenté dès 1902 par LAGUESSE [524].

Le mode opératoire fut le suivant :

« Sur un chien chloroformé, le pancréas, rapidement enlevé, est coupé dans un mortier refroidi contenant une solution de Ringer. Le mortier est placé sur un mélange réfrigérant et son contenu est partiellement gelé. On fait macérer alors complètement la glande à demi gelée. On filtre la solution au papier, et le filtrat, ramené à la température du corps, est injecté dans une veine » [100]. (Traduit par BENOIT [133].)

La preuve choisie par les auteurs pour démontrer l'activité de leur extrait fut l'injection au chien dépancraté. Et sur celui ci furent suivis, non seulement la glycosurie et la courbe de poids, mais la glycémie, l'acétonurie, l'état général. Cette méthode est la seule qui satisfasse la logique : l'ablation d'un organe détermine un ensemble de symptômes : si l'extrait correspond bien à l'organe extirpé, son administration doit lever tous les symptômes de déficience.

Les chiens furent dépancratés par une méthode sensiblement analogue à celle de HÉNON, sauf que l'opération fut pratiquée en un temps : extirpation totale d'emblée.

Les premiers résultats datent d'août 1921. A la vérité, ils ne furent pas absolument concluants. Chez un chien qui paraît avoir été incomplètement dépancraté, l'injection d'une dose massive d'extrait

diminua l'hyperglycémie alimentaire. Puis la glycosurie disparut, mais l'animal devint anurique et mourut.

Le second chien observé présenta une hyperglycémie notable que l'administration de doses considérables d'extrait ramena passagèrement à la normale.

Sur cet animal, BANTING et BEST essayèrent de démontrer que l'extrait de glande dégénérée est plus actif, à quantité égale, que l'extrait de glande entière. Les chiffres présentés par les auteurs ne parlent guère dans ce sens : si 10 centimètres cubes d'extrait de glande dégénérée ramenèrent la glycémie de 0,30 à 0,17 pendant 6 heures, 10 centimètres cubes d'extrait de glande normale produisirent le même effet pour une durée de 7 heures.

Dans une autre série d'expériences, les auteurs cherchèrent à se débarrasser de la sécrétion externe, non plus par dégénérescence des acini, mais par épuisement de la glande, après des injections répétées de sécrétine ou après excitation prolongée du pneumogastrique. 24 centimètres cubes d'un extrait préparé à partir de pancréas ainsi « épuisé » de sa trypsine, abaissèrent de 0,33 à 0,071 la glycémie d'un chien dépancréaté.

Cet extrait ne perdit pas son activité par autolyse de 2 heures. Il la perdit complètement après 2 heures de contact avec du suc pancréatique ou après ébullition.

Dès décembre 1921, les expériences, qui avaient porté sur 10 animaux observés, dans certains cas, pendant 2 semaines, avaient donné des résultats assez nets pour être présentés à la Société Américaine de Physiologie (réunion de décembre 1921 [1922]), et publiés peu de temps après (février 1922) dans le *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* [100].

Voici le résumé fourni par les auteurs [100] :

« 1° L'extrait de pancréas de chien, recueilli de sept à dix semaines après la ligature des canaux excréteurs, administré en injection intraveineuse à des chiens rendus diabétiques par ablation du pancréas, diminue le pourcentage du sucre dans le sang et l'élimination du sucre par l'urine.

« 2° L'étendue et la durée de cette réduction sont en relation directe avec la quantité d'extrait pancréatique injecté.

« 3° Les injections rectales n'ont aucune action.

« 4° Le suc pancréatique détruit le principe actif de l'extrait obtenu par la méthode de HÉDON.

« 5° La réduction du sucre n'est pas un phénomène de dilution,

parce que : a) le dosage de l'hémoglobine fait avant et après les injections d'extrait donne le même résultat ; b) de larges injections salines n'affectent pas le sucre du sang ; c) des quantités semblables d'extrait provenant d'autres tissus ne réduisent pas le sucre du sang.

« 6° La présence de l'extrait chez un animal diabétique permet à cet animal de retenir une plus grande quantité de sucre injecté.

« 7° L'extrait préparé en solution saline neutre et conservé dans un réfrigérateur garde son activité pendant au moins sept jours.

« 8° L'extrait bouilli ne réduit plus le sucre du sang ».

En résumé, ce premier travail tend à prouver que les îlots de LAGERHANS renferment un principe actif, une sécrétion interne dont l'action physiologique dans le sang est de régulariser le taux du sucre (du moins chez les chiens atteints de diabète pancréatique).

La méthode de préparation à partir de pancréas dégénérés apparut rapidement incommode. Se reportant alors aux travaux d'IBRAHIM, BANTING et BEST convinrent de prendre comme matière première des pancréas de fœtus bovins de moins de 5 mois, époque à laquelle la sécrétion interne existe déjà alors que la glande ne contient pas encore de trypsiné. Rappelons que dès 1896, LAGUESSE avait tenté cette expérience.

Des extraits furent préparés comme dans le cas des pancréas dégénérés : macération de 50 grammes de pancréas fœtal dans 250 centimètres cubes d'eau salée ; dilution de 15 centimètres cubes de filtrat à 250 centimètres cubes ; injection de 15 centimètres cubes de cette dilution. Les résultats se montrèrent analogues [101] : Diminution marquée de la glycosurie et de l'hyperglycémie des chiens dépancréatés. Un chien privé de son pancréas, et grâce à l'injection de ces extraits, put survivre 70 jours, au lieu de 14 à 15, limite que ne dépassaient pas les animaux témoins. Il est vrai que l'autopsie montra la persistance d'un très petit fragment laissé dans l'abdomen.

Le succès de ce mode de préparation fut confirmé par l'emploi thérapeutique. Les premiers malades qui reçurent ces extraits virent leur diabète s'améliorer nettement : diminution de la glycosurie, de l'acétonurie, de l'hyperglycémie, élévation du quotient respiratoire, amélioration de l'état général.

Le procédé restait encore peu pratique, aussi l'effort fut-il porté sur le mode de préparation. Le fait était acquis de l'action destructive du produit endocrinien par la trypsine. La lumière était faite sur les échecs des prédécesseurs. Pendant les macérations, ou simplement à cause du retard écoulé entre le prélèvement de l'organe et

son traitement, la trypsine, libérée par le broyage ou par l'autolyse extrêmement rapide du pancréas, a tout le temps de détruire le produit endocrinien.

Pour partir du pancréas adulte, le problème consistait donc à détruire ou du moins à inhiber la trypsine par un moyen qui ne fût pas la chaleur. Dans les conditions où travaillaient BANTING et BEST, la chaleur aurait en effet détruit l'activité de leurs extraits.

Au début de 1922, BANTING et BEST, qui dès décembre 1921, s'étaient mis en rapport avec COLLIP, professeur de Chimie pathologique à l'Université d'Alberta, publièrent un mode de préparation où l'on voit pour la première fois l'alcool acide servir de liquide d'extraction, à la fois pour inactiver la trypsine et pour dissoudre le principe actif : « Du pancréas de bœuf adulte est traité par l'alcool acidulé par 0,2 pour 100 HCl, en quantité suffisante pour que le titre de la mixture soit d'environ 60 degrés alcooliques. Après infiltration, le liquide est concentré par évaporation dans des plateaux soumis à un courant d'air chaud ou par distillation dans le vide. La concentration est poussée jusqu'à ce que 5 à 10 centimètres cubes de liquide représentent la dose pour un chien dépancréaté. Dans quelques cas, le liquide est évaporé à sec et le résidu repris par l'eau après épuisement au toluène pour enlever les lipoides. Le résidu repris par l'alcool à 95° ne lui céda pas de principes actifs. Repris par l'eau salée, le produit dissous ne perdit pas son activité en présence d'un grand excès de tricrésol, mais subit une grande diminution de sa puissance par son passage à travers une bougie Berkefeld » [101].

Ainsi furent démontrées : l'insolubilité du principe actif dans l'alcool à 95°, neutre ; sa solubilité dans l'eau salée ; son adsorption par les bougies Berkefeld ; la possibilité de le conserver en présence de tricrésol.

Les extraits préparés par ce procédé prouvèrent leur efficacité sur le diabète expérimental du chien dépancréaté et sur le diabète humain [103]. Malheureusement, ils donnèrent lieu à des réactions locales fâcheuses dues, sans doute, à leur teneur élevée en matières protéiques.

La purification des extraits fut surtout l'œuvre de COLLIP et le mode de préparation des premiers extraits employés en clinique d'une façon régulière peut être ainsi résumé [305] : A un volume d'alcool à 95°, on ajoute quantité égale de pulpe pancréatique fraîche. Le mélange est abandonné quelques heures en agitant de temps en temps, puis on passe à travers une gaze à fromages, et l'on filtre

immédiatement le liquide. Le filtrat est additionné de 2 volumes d'alcool à 95°, qui élimine la majeure partie des protéines et laisse les principes actifs en solution alcoolique. Après quelques heures de repos, on filtre. Le filtrat est concentré dans le vide sous température de 18 à 30° jusqu'à un petit volume. On dégraisse par deux extractions à l'éther dans une ampoule à décanter. La solution aqueuse dégraissée est remise sous vide pour concentrer jusqu'à consistance pâteuse. On ajoute alors de l'alcool à 80° en grand excès, et l'on centrifuge le mélange. La centrifugation détermine la séparation de 4 couches distinctes : — une couche supérieure limpide contient en solution la totalité du principe actif ; — au-dessous, une couche flocculante de protéines précipitées ; — puis une couche d'eau saturée de sels ; — enfin, un dépôt de cristaux salins et minéraux. La couche supérieure est décantée à la pipette, puis versée dans quelques volumes d'alcool absolu. Le précipité qui se forme représente l'insuline. Au bout de quelques heures, on le recueille sur un petit Büchner. On le dissout dans l'eau distillée à concentration voulue. On filtre finalement à la bougie. Le produit est délivré pour l'usage clinique après vérification de sa stérilité.

Ce produit : 1° contient un minimum de protéines ; — 2° est pratiquement libre de sels et peut être rendu facilement isotonique ; — 3° est libre de lipoïdes ; — 4° est à peu près libre de corps solubles dans l'alcool ; — 5° on peut l'administrer sous la peau sans crainte de réaction locale.

La production du produit fut alors intensifiée, et le produit fut délivré par le laboratoire de Toronto, jusqu'à ce que la fabrication en fût confiée à l'industrie [898].

Emploi en clinique des extraits pancréatiques de Toronto. — Les cas de diabète humain traités par ces extraits pancréatiques apportèrent de nouveaux succès. Dès février 1922, 7 diabétiques avaient été traités.

L'observation était ainsi conduite : le malade étant mis à un régime variable suivant les cas, et tendant vers l'équilibre, on commençait l'administration d'extrait pancréatique ; les modifications de son métabolisme et de son état clinique étaient, à mesure, soigneusement notées. Les résultats sont résumés par les auteurs de la façon suivante, en mars 1922 [103] :

« 1° On peut réduire la glycémie d'une façon très marquée et même la ramener au taux normal ; — 2° on peut faire disparaître la

glycosurie ; — 3° on peut faire disparaître l'acétonurie ; — 4° le métabolisme basal met en évidence l'accroissement de l'utilisation des hydrates de carbone ; — 5° l'amélioration de l'état général des patients est évidente ; ils se sentent mieux et plus vigoureux après administration de l'extrait pancréatique ».

Les doses bi-quotidiennes sont réglées par l'étude de la glycosurie. Elles doivent être continuées pour que se maintienne l'amélioration.

La première observation rapportée en détail est l'histoire d'un diabète infantile grave chez un garçon de 14 ans, traité à partir de février 1922 [103].

Titration physiologique. — Jusqu'ici, nous l'avons noté, les extraits étaient essayés exclusivement sur chien dépancraté avant usage clinique. Une telle méthode, parfaite pour la démonstration physiologique, présentait quelques inconvénients pratiques. Pour la mise au point du produit, un réactif plus commode était à déterminer. L'action des extraits pancréatiques sur le lapin normal fournit le témoignage cherché.

Étudiant l'effet des injections sous-cutanées sur des lapins normaux, les auteurs constatèrent [105 et 897] que la glycémie s'abaisse, amenant pour un chiffre de 0,045 pour 100 environ, « l'apparition de signes caractéristiques d'allure convulsive. L'animal, abandonné à lui-même, tombe dans le coma et finalement meurt. L'injection intra-veineuse de glucose, dès l'apparition des symptômes, remet immédiatement l'animal, qui redevient tout à fait normal, ou retombe dans des convulsions qu'on peut traiter à nouveau par une injection de glucose. Par de nombreuses observations, ces symptômes ont paru nettement en rapport avec l'hypoglycémie. On peut donc parler de convulsions hypoglycémiques [897] ». La découverte de ces effets a permis l'isolement et la purification de l'extrait en apportant un test de laboratoire facilement réalisable, évitant l'emploi du chien dépancraté.

Provisoirement, et ce provisoire dure pratiquement encore à l'heure actuelle, on prit comme unité physiologique d'insuline la plus petite quantité d'extrait capable de mettre en convulsion un lapin de 2 kilogrammes par abaissement de sa glycémie au-dessous de 0,045 pour 100 en 5 heures.

Ces points établis, les auteurs s'attachèrent à augmenter le rendement de leur production pour permettre à leur extrait d'être utilisé régulièrement en thérapeutique.

Ce travail d'ordre chimique est dû surtout à COLLIP. Au prix de grandes difficultés techniques, il parvint à passer des méthodes de laboratoire aux méthodes industrielles.

A cette époque (mai 1922), BANTING et ses collaborateurs, estimant leurs recherches suffisamment confirmées, présentèrent à la *Société royale du Canada*, un mémoire d'ensemble où apparaît, pour la première fois, le terme d' « Insulin » [104]. Ainsi SCHÄFER [1188] avait-il nommé le principe actif du pancréas endocrine, principe alors hypothétique, mais dont tout pouvait faire pressentir l'existence.

Un peu prématuré, puisque l'isolement chimique ou même la purification était encore loin des réalités, le terme d' « Insuline » fut aussitôt accepté et universellement répandu.

C'est sous ce vocable que fut admis, au *Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association for admission to new and no official remedies*, l'extrait pancréatique de Toronto avec la définition suivante : « Solution aqueuse du principe actif du pancréas qui règle le métabolisme du sucre » [327].

Le 9 octobre, les brevets 1469994 et 1470024 étaient accordés par les États-Unis à l'Université de Toronto pour la préparation du produit.

Ainsi se termine l'étude des recherches ayant pour but la démonstration d'une sécrétion interne du pancréas : A partir du pancréas a pu être préparé un produit capable de suppléer à la déficience de cet organe chez les animaux qui en ont été privés expérimentalement.

L'exposé de nos connaissances actuelles sur ce produit fera l'objet de la III^e partie de ce travail.

TROISIÈME PARTIE

LES EXTRAITS PANCRÉATIQUES ACTUELLEMENT EMPLOYÉS EN THÉRAPEUTIQUE SOUS LE NOM D'INSULINE

Au cours des chapitres précédents, nous avons exposé la suite historique des faits établissant définitivement l'existence d'une sécrétion interne pancréatique réglant le métabolisme hydrocarboné, et dotant la clinique d'un médicament puissamment efficace contre les symptômes du diabète. Dans cette seconde partie, nous envisagerons l'ensemble des connaissances actuelles (janvier 1925) sur l'« Insuline ». Ainsi nommerons-nous désormais les extraits pancréatiques actifs sur la glycémie et propres au traitement du diabète expérimental ou du diabète humain, toute réserve étant faite sur l'attribution d'un vocable en « ine » à un complexe encore indéterminé.

Le terme d'insuline, rappelons-le, est dû à SCHÄFER. Dans son ouvrage « The Endocrine Organs » [1188], paru en 1914, c'est-à-dire bien avant les premiers travaux de BANTING, SCHÄFER s'affirme si convaincu de l'existence de l'« autacoïde pancréatique » et de sa formation au niveau des ilots de LANGERHANS, qu'il donne à ce corps, encore hypothétique, le nom d'« Insulin ».

Adopté par BANTING et ses collaborateurs, il apparaît, pour la première fois, dans le mémoire présenté par eux en mai 1922 à la *Société royale du Canada* [104].

Le terme d'Insuline a prévalu dans l'usage courant sur d'autres vocables synonymes comme la « Pankreashormon » de ZUELZER [1374], l'« Endonèse pancréatique » de GARDIN [486], la « Pancréine » de PAULESCO [1071], le « Glycopyron » de MURLIN [1005], pour ne parler que des termes génériques. L'industrie a, bien entendu, multiplié les noms déposés.

L'étude historique qui fit le sujet des précédents chapitres, fut d'un

classement relativement simple, chacune des périodes se séparant assez nettement des précédentes et des suivantes, et les progrès de la dernière étape montrant une marche presque schématique.

L'exposé méthodique des faits récents concernant l'insuline se présente comme beaucoup plus complexe. Le nombre des travaux accumulés en trois ans, sur la question de l'insuline est, en effet, extraordinairement élevé. Il y a relativement peu à élaguer d'une bibliographie touffue, publiée au Canada, aux États-Unis, en Grande-Bretagne, en Hollande; en France, en Italie, au Danemark, en Argentine, en Allemagne, en Russie même et jusqu'en Chine ! [890].

Les faits sont d'autre part intimement liés les uns aux autres et plusieurs questions sont absolument intriquées. Le classement qui séparera, par exemple, les méthodes de dosage de l'insuline de ses propriétés pharmacodynamiques sera forcément arbitraire, puisque le dosage est, jusqu'ici, purement physiologique.

D'autre part, la physiologie et même la pharmacodynamie se mêleront à la clinique quand il s'agira d'étudier l'insuline dans ses rapports avec le diabète.

Aucun plan d'étude ne nous a paru entièrement satisfaisant. Des redites sont inévitables; certaines questions, par contre, se présenteront morcelées ou incomplètes. Ceci posé, nous avons choisi, comme pis aller, le plan classique pour l'étude des médicaments :

Préparation; propriétés physico-chimiques; propriétés biologiques (physiologiques ou pharmacodynamiques); propriétés thérapeutiques (usages cliniques; formes pharmaceutiques; indications; mode d'emploi et posologie).

Ces différentes têtes de chapitre peuvent être rassemblées sous trois chefs principaux qui en faciliteront le classement :

- 1^o Partie surtout pharmaceutique et physico-chimique.
 - 2^o Partie surtout physiologique ou plutôt pharmacodynamique.
 - 3^o Partie surtout médicale et thérapeutique.
-

CHAPITRE PREMIER

CHAPITRE PHARMACEUTIQUE ET PHYSICO-CHIMIQUE

Sous ce titre, nous comprendrons l'étude de la *Matière première* de l'insuline; de ses *Modes de préparation*; de ses *Propriétés physiques et chimiques*; et enfin des *Méthodes de dosage* utilisées pratiquement pour étalonner les préparations.

I. — MATIÈRE PREMIERE

1° — PANCRÉAS

Le pancréas des animaux est tout naturellement l'organe type servant de matière première à la préparation de l'insuline.

A. — Pancréas des mammifères.

Nous ne rappellerons ici que pour mémoire les préparations d'insuline à partir de pancréas exclusivement endocrines: pancréas dégénérés après ligature du Wirsung et pancréas fœtaux antérieurs à la formation de trypsine. Nous avons décrit plus haut les travaux de BANTING et BEST [100 et 101] sur ce sujet. Ce furent les deux premières étapes de la découverte de l'insuline.

Qu'il nous soit permis cependant de noter ici quelques essais personnels, d'ailleurs peu fructueux, menés à la période où, les méthodes canadiennes étant encore mal connues, chacun s'efforçait de reprendre les tentatives de BANTING.

a. — Pancréas dégénérés. — En juin 1923, un lot de pancréas de porc fut apporté au laboratoire, venant d'un centre d'élevage

normand. Ces pancréas avaient été prélevés sur des animaux ayant subi, quelques semaines auparavant, la ligature des deux conduits pancréatiques. Refroidis après prélèvement, les pancréas avaient été transportés dans une bouteille Thermos. Dès leur arrivée au laboratoire, les organes furent sortis du récipient et, sans dissection préalable, finement broyés et soumis à l'action du vide profond assez vite pour que la masse fût congelée et que la dessiccation, d'ailleurs très rapide, se fit à une température inférieure à 0°.

Les pancréas étaient apparus à la fois très gras et très fibreux, criant sous le couteau. L'extrait total obtenu sous vide se montra lui-même si gras et si fibreux qu'il fut impossible de le pulvériser par les moyens ordinaires. La masse spongieuse fut donc soumise à un épuisement chloroformique, dans le but de la dégraisser. Avec le produit dégraissé, une pulvérisation grossière fut possible. La poudre dut attendre 6 semaines un traitement ultérieur, en un flacon bien bouché, à l'abri de la lumière.

20 grammes de poudre dégraissée (correspondant à environ 100 grammes de pancréas frais) furent alors traités par 200 centimètres cubes d'alcool à 70° acidulé par 0^{gr},20 d'acide sulfurique. Après 24 heures de contact à la température du laboratoire, en agitant de temps en temps, la mixture fut jetée sur filtre. Le filtrat fut distillé sous vide, puis traité par une quantité suffisante d'alcool pour le porter au titre de 80°. Après une nouvelle filtration, le liquide fut amené à titrer 93°. Un précipité se forma. Après 24 heures à la glacière, le précipité, séché dans le vide, fut repris par l'eau acidulée (10 centimètres cubes), et la solution mise en ampoules.

Le produit s'est montré parfaitement inactif sur la glycémie du lapin.

b. — Pancréas fœtaux. — Les essais ont porté exclusivement sur des pancréas de fœtus bovins de 2 à 4 mois, d'un poids moyen de 2^{gr},50 (février et mars 1923). La technique était la suivante :

Les fœtus prélevés sur des animaux abattus à la fin de la matinée étaient mis à la glacière. Au début de l'après-midi, les pancréas étaient prélevés, divisés aux ciseaux, puis desséchés rapidement dans le vide sulfurique profond, vers 0°. Leur teneur en eau, très élevée, atteignait et dépassait 85 pour 100. Quand un poids de 4 grammes d'extrait sec eut été ainsi rassemblé, la totalité fut pulpée et mise à macérer dans 30 parties d'alcool faible (50°).

L'extrait alcoolique fut évaporé sous vide, et le résidu, repris par

l'eau physiologique, filtré à la bougie et injecté à un lapin de 2^{kg},730, à jeun depuis 20 heures. La glycémie s'abaisse, en 4 heures, de 1^{gr},95 à 1^{gr},30 par litre, sans que l'animal manifestât aucun symptôme (16 mars 1923).

Une technique analogue, mais avec emploi d'alcool plus fort (70°), fut également essayée.

Enfin, un pancréas, pesant frais 1^{gr},60, fut mis à macérer dans 20 parties d'alcool à 70°, sans dessiccation préalable. La liqueur alcoolique, concentrée dans le vide, donna un résidu sec de quelques centigrammes. Dissous dans le sérum physiologique, il fournit une solution, qui fut passée à la bougie, puis injectée au lapin. Au bout de 4 heures, la glycémie était tombée de 2^{gr},35 (hyperglycémie notable) à 1^{gr},15 par litre (26 mars 1923).

c. — Pancréas des animaux adultes. — Quoi qu'il en soit, la préparation d'insuline, à partir de pancréas dégénérés ou de pancréas fœtaux, n'offre plus qu'un intérêt historique, et la matière première courante et industrielle de l'insuline est le pancréas des animaux adultes. Au laboratoire ont été employés des pancréas de chien ou de chat. Pratiquement, on n'utilise que le pancréas des animaux de boucherie : bœufs, chevaux, moutons, pores.

Le pancréas de *bœuf*, d'un poids moyen de 150 à 200 grammes, peu coloré, pas trop gras, facile à se procurer par grandes quantités, est celui qu'on utilise ordinairement dans l'industrie. Le point de fusion relativement élevé de la graisse de bœuf rend aisée sa séparation dans le premier temps de la préparation, ainsi que nous le verrons plus loin.

Le pancréas de *cheval*, plus volumineux (300 grammes et plus), est une matière première plus désagréable à cause de la consistance plus liquide de la graisse, et aussi, d'une matière colorante dont il est assez difficile de se débarrasser.

Le pancréas de *mouton*, qui pèse de 20 à 30 grammes en moyenne, se présente avec les mêmes caractères que le pancréas de bœuf. Sa petite taille, obligeant à une récolte plus pénible, le rend d'un emploi moins courant.

Le pancréas de *porc*, qui pèse de 50 à 60 grammes, est employé à l'étranger. Il n'est pas utilisé en France, ou du moins à Paris, pour la préparation de l'insuline, les coutumes de l'abattage retardant le prélèvement jusqu'à 2 ou 3 heures après la mort de l'animal.

L'objection théorique de la grande richesse en trypsine du pancréas

de porc n'est pas vérifiée par l'expérience, et son rendement en insuline est comparable à celui du pancréas des autres animaux de boucherie, ainsi qu'en témoignent les résultats de FINGER et WILSON [435].

Ces auteurs, traitant, par une méthode identique, des pancréas de bœufs, de moutons et de porcs, trouvèrent des rendements en insuline très voisins, soit environ 1 800 unités-kilo-lapin pour 1 000 grammes de pancréas frais traité: 1 785 pour le bœuf 1 738 pour le mouton, 1 730 pour le porc.

L'âge de l'animal n'est pas sans importance. On sait que les îlots endocrines sont plus nombreux chez l'animal jeune. Aussi FISHER [448] a-t-il obtenu avec des pancréas de veaux un rendement presque double de celui obtenu avec des pancréas d'animaux adultes.

B. — Pancréas de poissons.

La préparation d'insuline à partir d'un tissu endocrinien pur, évitant la nécessité d'éliminer la trypsine, ou l'emploi de pancréas fœtaux ou dégénérés, avait été tentée jadis par RENNIE et FRASER [1140], ainsi que nous l'avons vu plus haut, en partant de pancréas de Poissons Téléostéens. Leurs essais n'eurent pas de suite immédiate. Mais leur idée fut reprise par MACLEOD [899], peu de temps après la découverte de l'insuline. Avec la méthode très simple de la macération alcoolique, évaporation de l'alcool, dégraissage éventuel du résidu par l'éther et reprise par l'eau physiologique, MACLEOD obtint des préparations d'activité variable sur la glycémie du lapin, suivant le tissu auquel il s'adressait.

Le pancréas des Elasmobranches (Poissons Cartilagineux), qui comporte, comme celui des Mammifères, une juxtaposition d'éléments endocrines et d'éléments sécréteurs, lui donna des produits du même ordre que ceux obtenus par la voie ordinaire. Tel fut le cas pour le « Dog Fish » (*Squalus acanthias*) et la Raie (*Raja*), qui donnèrent approximativement 1 unité-lapin pour 4 grammes de pancréas.

Chez les Téléostéens, au contraire, le pancréas comprend deux portions anatomiquement distinctes : un pancréas zymogène, qui se présente comme une bande étroite, suivant l'insertion du mésentère et longeant les branches de la veine porte, et un pancréas endocrine, constitué par les « îlots principaux » de RENNIE, formés de tissu insulaire à peu près pur, et se présentant sous la forme de nodules, souvent encapsulés, situés dans le mésentère, au voisinage de la rate ou

de la vésicule biliaire, que, souvent, ils coiffent comme d'un bonnet.

Des extraits alcooliques, préparés avec les premiers, se montrèrent parfaitement inactifs. Les extraits, préparés avec les îlots principaux, se montrèrent au contraire d'une extrême activité.

Avec des préparations de Haddock (Eglefin), de Merluche, d'Anguille, et surtout de Sculpin (*Myoxocephalus scorpus*) et d'Angelot (*Lophius piscatorius*) dont les îlots sont volumineux et faciles à récolter, MACLEOD obtint des extraits très avantageux, puisqu'il put retirer jusqu'à 10 unités-lapin par gramme de tissu frais.

Ce travail de MACLEOD, en plus de sa valeur pratique, présente un grand intérêt théorique : le fait qu'un produit actif est obtenu à partir d'un tissu de structure insulaire pure et ne s'obtient pas en partant d'un tissu de structure acineuse pure, conduit à penser que la sécrétion interne du pancréas a son origine dans le tissu insulaire seul, et justifie le terme d'« insuline », marquant bien la formation de ce produit par les cellules endocrines des îlots de LANGERHANS.

D'autres auteurs ont repris, après MACLEOD, la question de l'insuline de poissons. Nous ne citerons que pour mémoire un travail de SCHOUTEN [1196] sur le pancréas de la Chouette de mer (*Cyclopterus lumpus*), dont les résultats ne nous sont point parvenus.

Par contre, MAC CORMIK et NOBLE [885] ont extrait l'insuline des îlots principaux de plusieurs poissons osseux communs, comme le Cabillaud (*Gadus Callarius*), le Grand Fletan (*Hypoglossus hypoglossus*). Avec une extraction à l'alcool acide et une purification rapide par la méthode de DUDLEY, les rendements ont atteint jusqu'à 11 et 22 unités cliniques par gramme de tissu. Avec le Haddock (Eglefin), le rendement atteignit 28 unités-lapin par gramme, et avec le Merlan, 35 unités. Le prix de revient du produit est peu élevé et ses effets thérapeutiques sont analogues à ceux qu'on obtient à partir des pancréas de Mammifères.

DUDLEY [396], traitant les îlots principaux de Morue (*Gadus Morhua*) par l'acide picrique et reprenant par l'acétone, obtint des rendements du même ordre (10 à 12 unités-lapin par gramme de tissu).

VINCENT, DODDS et DICKENS [1310] confirment les résultats de MACLEOD sur *Lophius piscatorius* et *Myoxocephalus bulbalis*.

En dehors des Mammifères et des Poissons, d'autres Vertébrés ont pu être utilisés : c'est ainsi que DELEZENNE [351] a obtenu de l'insuline avec de bons rendements à partir du pancréas de Vipère.

2° — ORGANES AUTRES QUE LE PANCRÉAS

Dans leurs premières communications, BANTING et BEST [101] avaient cherché à démontrer l'origine spécifique de l'insuline. Traitant divers organes (foie, rate, sous-maxillaire, thymus, thyroïde), par le même procédé d'extraction que le pancréas, ils n'en avaient pu retirer d'insuline.

Une fois en possession de méthodes plus perfectionnées, ce travail fut repris par les mêmes auteurs. L'insuline fut d'abord recherchée dans le sang. Sa présence y fut démontrée par BEST, SCOTT et BANTING [141 et 146]. L'activité de la substance extraite fut prouvée sur la glycémie du lapin normal ou du chien dépancréaté. Recherchée d'abord dans le sang de chien normal, l'insuline fut extraite ensuite du sang de lapin normal ou de lapin hypoglycémique, du sang de bœuf, du sang de chien dépancréaté. Le sang de ce dernier animal contenait de l'insuline, mais en proportion beaucoup moindre que le sang de chien normal [143, 146 à 148].

Les mêmes auteurs se demandèrent si l'insuline ne passait pas dans l'urine : elle y fut retrouvée, sauf dans le cas d'urine diabétique [143, et 900].

L'urine de femme gravide fut trouvée particulièrement riche en insuline. 800 grammes d'urine humaine ont pu fournir assez d'insuline pour mettre un lapin en convulsions [143].

La question de l'insuline urinaire a été traitée surtout par FISHER et NOBLE [448], qui sont parvenus à retrouver dans l'urine d'un chien diabétique une partie de l'insuline qui lui a été administrée, surtout si l'administration d'insuline n'a pas été faite par voie parentérale (insuline par voie vaginale, par ingestion ou par fistule de Thiry).

A propos du mode d'action, nous reprendrons plus loin la question de l'excrétion rénale de l'insuline.

L'insuline a été recherchée dans presque tous les tissus. On l'a trouvée partout, même dans les organes où les recherches primitives n'avaient rien donné. Ces travaux sont surtout l'œuvre de BEST, SMITH et SCOTT [147 et 148].

L'insuline a été trouvée dans les tissus des animaux dépancréatés, en quantité au moins égale à la moitié de celle qu'on aurait pu extraire des tissus des animaux normaux. La masse totale des muscles d'un chien dépancréaté fournit environ 20 fois plus d'insuline, son sang, au moins 5 fois, et son tissu hépatique, 1 fois autant d'insuline qu'on en aurait extrait de son pancréas.

Vraisemblablement, dans ce cas, le produit se trouve sous une forme relativement inutilisable. Le fait est néanmoins troublant [147 et 148].

POLLAK (1110) a pu extraire plusieurs unités d'insuline du pancréas de deux diabétiques morts dans le coma, bien que ce prélèvement eût été fait 8 à 12 heures seulement après la mort, en été.

BAKER, DODDS et DICKENS [94] ont également extrait de l'insuline à partir des organes d'un diabétique mort dans le coma.

Les tissus du chien, anesthésié à l'éther, sont pauvres en insuline.

Voici, en plus du sang, les tissus signalés par les auteurs comme renfermant de l'insuline :

Les muscles squelettiques normaux ou diabétiques contiennent de l'insuline. Il en est de même du myocarde (BEST, SMITH et SCOTT [148]).

ASHBY [86], qui confirme la présence d'insuline dans les muscles normaux, n'en a pu trouver dans les muscles diabétiques.

Dans la série digestive, la glande sous-maxillaire s'est montré particulièrement riche en insuline (BEST et SCOTT [143]).

Ce fait présente un intérêt théorique considérable en raison de la similitude de structure des glandes salivaires et pancréatique. Cependant, BEST [141] n'a pu vérifier les rendements en insuline exceptionnellement élevés annoncés par DODDS et DICKENS [375], à partir de la glande sous-maxillaire.

Le principe hypoglycémiant a été trouvé par IVY et FISHER [643], dans les muqueuses gastrique et duodénale du porc, avec un faible rendement.

PÉNAU et SIMONNET [1079] ont récemment préparé, à partir de muqueuse duodénale de porc, un complexe qui possède, à la fois, les propriétés hypoglycémiantes de l'insuline et le pouvoir excito-sécrétoire de la sécrétine, sans action dépressive par vasodilatation. Le rendement en unités-lapin de cette préparation est égal à celui d'une bonne préparation de pancréas.

Dans le foie, l'insuline a été trouvée ; on la sépare difficilement des substances hyperglycémiantes contenues dans l'organe.

La rate et les reins ont pu fournir de l'insuline à BEST, SCOTT et SMITH [147 et 148], à ASHBY [86] ; BAKER, DICKENS et DODDS [94] estiment qu'on peut extraire de ces organes à peu près autant d'insuline que du pancréas.

Nous avons noté plus haut sa présence dans l'urine.

Parmi les glandes endocrines, l'insuline a été trouvée dans la thyroïde (BEST, SCOTT et SMITH, [148]), dans la parathyroïde, et dans

la surrénale, où il est difficile de la séparer de l'adrénaline (BRUGSH et HORSTERS [219]). Le rendement est surtout très bon pour le thymus, qui se montre presque aussi riche en insuline que le pancréas.

Le placenta humain contiendrait une quantité d'insuline notable (BRUGSH et HORSTERS [219]).

On l'a trouvée enfin dans les poumons, dans le cerveau, dans les os (BEST, SMITH, SCOTT [148]) et jusque dans les organes tuberculeux (?) (LUNDBERG [866]).

En un mot, l'insuline a été trouvée dans tous les tissus où elle a été recherchée (BEST et SCOTT [143]).

3° — TISSUS DES INVERTÉBRÉS

Dès avant cette recherche de l'insuline dans toute la série des tissus animaux supérieurs, COLLIP s'était demandé si la présence de ce produit n'était pas liée à l'existence, dans l'organe, d'une fonction de mise en réserve du sucre sous forme de glycogène [304].

Les premiers essais d'extraction portèrent sur le « clam » ou Peigne (*Mya arenaria*) dont les tissus sont particulièrement riches en glycogène. Les extraits se montrèrent actifs sur la glycémie du lapin, mais l'effet était retardé, n'apparaissant qu'au bout de 1 à 4 jours [302 et 304].

L'auteur [302] rapporta ce fait à l'existence, dans le tissu, d'un proferment lentement activé après l'injection. Avec beaucoup plus de vraisemblance, on doit pouvoir l'attribuer à la coexistence, dans l'extrait, de substances hyperglycémiantes, dont l'action s'épuise plus vite que l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

4° — TISSUS VÉGÉTAUX

Poursuivant l'hypothèse de l'insuline nécessaire à tous les tissus riches en glycogène, COLLIP la rechercha dans le règne végétal. La levûre de bière, riche en glycogène, lui fournit de l'insuline [306 et 309].

Poursuivant plus loin encore, COLLIP [307] se demanda si l'insuline n'était pas présente dans tous les tissus végétaux actifs, quelle qu'y fût la forme des hydrates de carbone à utiliser : glycogène, amidon, saccharose, et sa recherche porta sur les tissus végétaux les plus divers, donnant des produits très efficaces, mais à action retardée, comme dans le cas du *Mya arenaria*.

En même temps que COLLIP, BEST et SCOTT [145], WINTER et SMITH

[1356], DUBIN et CORBITT [390], FISHER et MAC KINLEY [447] poursuivaient des recherches du même ordre.

A mesure que se précisent nos connaissances sur ce principe hypoglycémiant (*Glycokinin* de COLLIP [306 et 307]), son identité avec l'insuline paraît de plus en plus probable. Les effets retardés, primitivement observés, semblent en rapport avec des impuretés hyperglycémiantes qu'on sait maintenant éliminer en fractionnant l'extraction (DUBIN et CORBITT [390], BEST [141], BAKER, DICKENS, DODDS [94]).

Des extraits hypoglycémians ont été préparés à partir des végétaux supérieurs, dont les organes suivants ont été traités avec succès :

Bulbes : oignons verts (COLLIP [307], BAKER, DICKENS et DODDS [94]).

Tubercules : pommes de terre, betteraves (BEST et SCOTT [145], BEST [141], BAKER DICKENS, DODDS [94]).

Racines : orge, oignons (COLLIP [307]).

Jeunes pousses : laitue, blé, haricot (COLLIP [306]).

Tiges : céleri (BEST et SCOTT [145]), gazon (COLLIP [307]).

Feuilles : laitue, gazon (COLLIP [307]).

Fruits : oranges, raisins, citrons (FISHER et MAC KINLEY [447]).

Semences : riz, blé (BEST [141]); haricots : (EISLER et PORTHEIM [410]); son d'avoine : (BODEN, NEUKIRCH et WANKELL [189]).

Des champignons, une substance analogue à l'insuline a été extraite par GLASER et WITTNER [511].

Dans la levûre de bière, la *glycokinin* a été étudiée surtout par WINTER et SMITH [1356], seuls, ou en collaboration avec HUTCHINSON [629] et par COLLIP [306].

Le rendement en principe hypoglycémiant varie beaucoup d'une levûre à l'autre. HUTCHINSON, SMITH et WINTER [629] ont pu améliorer les rendements par des cultures pures dans des milieux déterminés (en présence de pommes de terre et de phosphates). Le principe hypoglycémiant a été aussi caractérisé dans la levûre par FUNK et CORBITT [478], par DUBIN et CORBITT [390], par RINCONES et NOGUERA [1148]; ce dernier a vérifié sur lui-même la baisse de glycémie après injection de l'extrait; enfin par BRUGSH et HORSTERS [219] et par GOTTSCHALK [526].

Des cultures microbiennes elles-mêmes ont fourni à HUTCHINSON, SMITH et WINTER [630], d'une part, à LITTLE, LÉVINE et BEST [842], d'autre part, un produit d'action analogue à celle de l'insuline.

Le bacille cultivé par le premier groupe d'auteurs [630] est isolé par eux d'une culture de levûre, repiqué sur agar nutritif, et finalement cultivé sur eau peptonée glucosée.

L'extrait de 200 centimètres cubes de culture, après 4 jours à 37°, suffit à mettre en convulsions un lapin de 2 kilogrammes. Ce bacille serait voisin du colibacille, mais ne lui serait pas identique, des cultures de *B. coli* n'ayant pas donné le même résultat.

Au contraire, pour le second groupe d'auteurs [842], des cultures pures de *B. coli* ou de *B. subtilis* sur des milieux ne comportant ni viande, ni sang, ni peptone, suspects de contenir de l'insuline, mais constitués par une solution d'asparagine (2 grammes), $\text{PO}_4\text{K}^3\text{H}$ (1 gramme), SO_4Mg (1 gramme) par litre, donnent, en 4 à 7 jours, environ 1 unité-lapin pour 250 centimètres cubes de culture.

En somme, la matière première de l'insuline est presque illimitée, bien que, dans la pratique, l'industrie se borne à tirer parti des seuls pancréas d'animaux de boucherie.

II. — MODE DE PRÉPARATION

Parmi les propriétés physiques ou chimiques de l'insuline, dont l'étude détaillée constituera un paragraphe spécial, quelques-unes ont servi de base aux méthodes de préparation. Celles qui importent à l'extraction du produit et à sa purification peuvent être résumées en quelques lignes :

1° L'insuline est soluble dans l'eau, neutre, alcalinisée ou acidulée, sauf pour une réaction actuelle voisine de pH5.

2° L'insuline est soluble dans l'alcool faible, neutre, acide ou alcalin. Elle est encore soluble pour un titre alcoolique de 80°, même en milieu neutre, et cette propriété la sépare d'une protéine assez analogue, mais hyperglycémiante, et qui précipite pour une concentration alcoolique comprise entre 70 et 80 degrés. Pour un titre alcoolique dépassant 90°, surtout en milieu neutre, elle est précipitée.

3° Les sels neutres, en solution concentrée ($\text{SO}_4(\text{NH}_4)^2$ à demi-saturation, NaCl à saturation), précipitent l'insuline.

4° Elle est précipitée de sa solution aqueuse par l'acide picrique, et le précipité picrique, soluble dans l'acétone à 70 pour 100, est décomposé par l'alcool chlorhydrique.

5° L'insuline est facilement adsorbée par les corps poreux (charbon, bougies de porcelaine) et par les précipités qui se forment dans sa solution. Cette adsorption est plus grande en milieu acide qu'en milieu neutre ou alcalin.

6° Le contact prolongé avec les alcalis, et plus encore avec les ferments protéolytiques, la détruisent rapidement.

Ces faits essentiels étant acquis, nous distinguerons, dans la préparation de l'insuline, 4 temps principaux :

1° La *récolte* et le broyage de la matière première.

2° L'*extraction*, qui mettra le principe actif en solution dans le véhicule employé. Ce temps comprend aussi la fixation du tissu, avec inhibition ou destruction de la trypsine.

3° La *séparation* du produit actif de produits voisins, mais toxiques et hyperglycémiants, et l'élimination des graisses.

4° La *purification* proprement dite, qui conduit à une substance aussi dépourvue que possible de protéines étrangères et de sels.

1° — RÉCOLTE DES PANCRÉAS ET BROYAGE

Il est recommandé par tous les auteurs de traiter les pancréas aussitôt que possible après le prélèvement, de façon à éviter l'action de la trypsine, qui ne manque pas de se produire dès la mort du tissu, par diffusion du ferment. Aussi, beaucoup de préparateurs, et nous l'avons fait nous-même, traitent-ils les pancréas sur place, à l'abattoir même.

Cette « fixation » du tissu pour le protéger des actions fermentaires rappelle les méthodes préconisées par BOURQUELOT et ses élèves, ainsi que par PERROT et GORIS, pour la fixation des tissus végétaux contenant des glucosides.

L'action attribuée à la trypsine n'est pas sans étonner cependant : il s'agit de pancréas et non de suc pancréatique activé, et c'est, en principe, du trypsinogène que contiennent seulement les acini du pancréas (Remarque faite déjà par ROBERTS [1150] dans sa critique des travaux de BANTING).

BEST et SCOTT [144], ayant employé des pancréas congelés, ont noté une diminution de 20 pour 100 du rendement en insuline. Par contre, DUDLEY et STARLING [399] ont obtenu leurs meilleurs rendements avec un lot de pancréas de bœufs amenés au laboratoire 2 heures après l'abattage et conservés une semaine au frigorifique à — 3°.

Où aucun doute ne subsiste, c'est sur la nécessité de mêler immédiatement au liquide d'extraction la pulpe au sortir du broyeur. La division, au laboratoire, se fait avec des ciseaux, ou bien au hacheviande, ou, comme le dit DUDLEY, avec une machine à faire les saucisses. L'industrie utilise des broyeurs mécaniques.

2° — EXTRACTION

Elle comporte l'épuisement par un liquide extractif.

A. — Le *mode d'épuisement* peut être la macération, la digestion ou la lixiviation.

a. — La *lixiviation* n'a guère été employée que par CLOUGH, ALLEN et MURLIN [290]. Entre leurs mains, elle s'est montrée d'un rendement meilleur que l'« extraction simple », c'est-à-dire la macération.

La pulpe pancréatique de porc, mêlée de billes de verre, était traversée de bas en haut (filtration rétrograde), par une solution N/5 d'acide chlorhydrique dans l'eau, à une température de 50°. Après neutralisation du liquide, filtration et purification, le procédé a pu donner des rendements de 383 unités lapin au kilogramme.

b. — La *digestion* dans l'alcool est le procédé décrit par M. WALLIS [1320] et repris par CHABANIER [262 et 263]. La digestion dans l'eau acide a été utilisée par CLOUGH, ALLEN et MURLIN [290], ainsi que nous verrons plus loin.

c. — Quant à la *macération*, elle représente le cas général. Elle s'accompagne d'agitation du mélange pulpe pancréatique-liquide extractif, de façon interrompue ou de façon continue. Mais il est préférable d'agiter de temps en temps, sans brusquerie, pour éviter l'émulsion des graisses, qui retarde les filtrations.

Presque tous les auteurs reprennent le marc d'un premier épuisement par un second traitement. Le marc est finalement exprimé à la presse ou simplement à la toile. Dans le cas d'alcool, la distillation du marc permet de récupérer une partie importante du liquide qui l'imbibe.

B. — Liquide extractif et mode opératoire.

Suivant les liquides d'épuisement et la façon dont les ont employés les auteurs, on peut grouper les procédés d'extraction de l'insuline de la manière suivante :

a. — Le véhicule est l'alcool. — C'est le cas général.

α. — Alcool simple. — L'extraction par l'alcool simple fut employée par COLLIP [305] dans sa « méthode originale pour isoler l'insuline sous forme semi-pure pour le traitement des premiers cas cliniques ». Nous en avons, plus haut, décrit les principaux temps.

C'est aussi le premier temps de la méthode de DUDLEY [395] : La pulpe est additionnée d'une quantité suffisante d'alcool fort (95°), pour que le titre de la mixture représente environ 60°.

β. — Alcool acide à froid. — C'est de beaucoup le liquide d'extraction le plus employé : l'acide inhibe ou détruit la trypsine et solubilise l'insuline. L'alcool est à un titre suffisamment élevé pour laisser non dissoute la plus grande partie des matières albuminoïdes, assez faible toutefois pour que les graisses s'y dissolvent peu.

L'acide employé est SO_4H^2 à des concentrations variant de 0,3 pour 100 à moins de 0,1 pour 100 (Procédés TORONTO [327], E. LILLY [328], DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377], SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1223 et 1224], SORDELLI et DELOFEU [1226]). Ces derniers auteurs emploient aussi HCl (40 centimètres cubes HCl officinal par kilogramme de pancréas).

PÉNAU [1076] utilise également HCl, ainsi que BANTI [99].

BEST et SCOTT [144] préfèrent l'alcool acétique à 1,3 pour 100. Pour DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377], le bon rendement de leur méthode d'extraction tient à la grande acidité du solvant : il faut, en effet, dépasser largement pH 4 pour assurer la solubilité de l'insuline, ainsi que nous le verrons plus loin, et une bonne part de l'acide utilisé est absorbée par les protéines non dissoutes pour former des acide-albumines. Ce fait oblige à employer au moins 20 centimètres cubes d'acide 10 fois normal par kilogramme de pulpe pancréatique.

L'acide sulfurique est le plus commode, car il évite le gonflement de la masse, d'où filtration plus facile. D'autre part, pendant la concentration, l'excès d'acide a l'avantage de déplacer les acides gras, d'une séparation plus aisée que les savons ou les graisses émulsionnées.

Enfin, pendant cette concentration, comme la teneur en sels augmente, un pH de 3, ou moins, est nécessaire pour que la substance active reste en solution.

Le temps de la macération est quelconque et varie avec les auteurs. De même la température, qui est celle du laboratoire. BANTI [99]

estime que, dans l'intérêt du rendement, il est préférable de ne pas trop prolonger la macération à la température ambiante.

γ. — **Alcool alcalin.** — DUDLEY et STARLING [399] ont obtenu des rendements élevés, atteignant 512 unités-lapin par kilogramme de pancréas traité, en extrayant la pulpe par l'alcool bicarbonaté à 85 grammes de CO^3NaH par litre.

En effet, dans ces conditions, l'insuline n'est pas aussi fortement absorbée par les protéines étrangères qu'en milieu acide.

L'objection qu'un tel milieu, en favorisant l'action de la trypsine, serait dangereux pour l'insuline, n'est pas justifiée par l'expérience.

δ. — **Alcool chaud.** — Dans ce procédé, les ferments externes sont détruits par la chaleur. Nous avons vu, dans la partie historique, l'emploi qu'en avaient fait des auteurs comme SCOTT [1200] et M. WALLIS [1320]. C'est de la méthode de ce dernier que s'inspira CHABANIER [262] pour obtenir les extraits alcooliques de pancréas bien connus en France. Grâce à l'addition d'acide au liquide d'extraction, le procédé fut très amélioré. Rapide, commode, et d'un bon rendement, la méthode de CHABANIER donne malheureusement des produits colorés, et parfois insuffisamment déprotéinés. Bien qu'il ait fait ses preuves en clinique, ce type de préparation est rarement utilisé à l'heure actuelle. Nous en rapporterons plus loin le texte original (Voir page 172).

ε. — **Alcool-éther.** — Nous signalerons enfin, sans nous y arrêter, faute d'un texte qui le décrive en détail, le procédé de BUERI [225], procédé où intervient l'éther pour « sensibiliser » le produit en le libérant de ses combinaisons lipoïdiques et pour faciliter sa précipitation par l'alcool.

b. — Le liquide d'extraction est l'eau acidulée, l'acide ayant pour but d'inhiber ou de détruire la trypsine.

BEST et SCOTT [144] ont beaucoup étudié la question, faisant varier les facteurs : temps de contact, température, acidité du milieu, jusqu'à obtenir des rendements très satisfaisants.

α. — **Eau froide.** — D'après BEST et SCOTT [144], après deux heures de contact, une mixture de 1 litre et demi d'eau acidulée par

3^{cc},5 d'acide sulfurique pur, pour 1 kilogramme de pulpe pancréatique, donne par filtration un liquide clair, d'une réaction correspondant à pH 3,5, d'où l'on peut précipiter l'insuline par addition de sulfate de cuivre. Mais le rendement est assez faible.

PIPER, ALLEN, MURLIN [1102] ont obtenu la meilleure extraction par HCIN/5 : Les pancréas nettoyés et broyés sont aussitôt versés dans 4 fois leur poids d'eau chlorhydrique N/5 refroidie à 0°. La masse est triturée 12 à 18 heures au broyeur bactériologique, puis exprimée, neutralisée aux environs de pH 6 et jetée sur filtre. Le filtrat est additionné de 1/2 à 1 volume d'alcool et concentré, après filtration, jusqu'à réduction au 1/30 du volume primitif. Ce filtrat est utilisé directement pour l'administration par voie digestive, ou purifié par un traitement ultérieur.

Dans ce mode d'extraction, l'essentiel est de se tenir en dehors d'une réaction comprise entre pH 4,3 et pH 5,7. Le rendement, qui atteint 200 unités-lapin par kilogramme de pancréas, est augmenté d'un quart si l'on réextrait le marc et le premier précipité.

ALLEN, PIPER, KIMBALL, MURLIN [57] décrivent un procédé à peu près analogue.

β. — L'eau chaude donne de meilleurs résultats.

BEST et SCOTT [144] ajoutent à 300 centimètres cubes d'eau acidulée par 4 centimètres cubes de SO₄H² pur, 1 kilogramme de pulpe pancréatique. Après 20 minutes de contact, 1 litre d'eau bouillante est versé sur la mixture. La température atteint environ 60°. Au bout de deux minutes, la mixture, jetée sur filtre, donne un liquide incolore qui contient l'insuline. Le rendement est de l'ordre de 200 unités-lapin par kilogramme de pancréas employé.

MATTILL, PIPER, KIMBALL, MURLIN [945] portent rapidement à l'ébullition une mixture de 4 volumes HCl 2N pour 1 volume de pulpe pancréatique. Après refroidissement, le mélange est amené à pH 4, et filtré pendant la nuit. Ce premier filtrat serait utilisable pour le traitement par voie digestive. Pour pouvoir être injecté, le produit doit être purifié (Voir plus loin).

CLOUGH, ALLEN, MURLIN [290] préfèrent l'extraction à l'eau chaude, à une température de 80°. Pareil traitement, qui détruit à coup sûr la trypsine, augmenterait même l'activité des préparations d'insuline. Le pancréas pulvé est additionné de 4 fois son volume de HCl N/5. La mixture est portée rapidement à 75°, au bain-marie, ou même à feu nu, puis refroidie sous un courant d'eau. Le liquide d'expression

est amené à pH 4,1 (à 4,9, suivant KIMBALL, PIPER, ALLEN [684]). Après repos, le liquide filtre facilement. Si l'on réextrait le précipité, le rendement par kilogramme peut être porté au chiffre particulièrement élevé de 1000 unités Rochester (pratiquement du même ordre que l'unité-lapin ordinaire).

c. — L'acide picrique sert d'agent d'extraction, soit secondaire, en précipitant une macération aqueuse primitive, soit en fixant, dès le premier contact, albumines, ferments et insuline.

Le premier type de méthode est employé par DODDS et DICKENS [376], qui traitent par un égal volume de solution picrique saturée le liquide de macération d'une pulpe pancréatique dans l'acide formique à 1 pour 100. Ce procédé, utilisé couramment dans l'industrie, sera décrit complètement (Voir p. 173).

La fixation immédiate des tissus par l'acide picrique est préconisée par DUDLEY [396], qui l'a employée pour des pancréas de morue. Les tissus, broyés aux ciseaux, sont imbibés d'une solution picrique saturée, triturés au mortier avec du sable, et agités avec la solution picrique. Après 24 heures, on filtre. Le liquide est rejeté. Le tissu fixé est repris par l'acétone à 75°, en plusieurs fois. Les liquides acétoniques, filtrés et réunis, sont concentrés par distillation dans le vide. L'insuline sera extraite du précipité picrique par action d'un acide et purifiée par une des méthodes en usage.

DODDS et DICKENS [375] ont appliqué avec succès cette méthode à la préparation industrielle de l'insuline à partir de pancréas de bœuf ou de porc. Après un essai d'extraction en présence de paraldéhyde, aux propriétés antitryptiques puissantes, la pulpe pancréatique fut simplement mêlée, dès le broyage, avec une quantité suffisante d'acide picrique en poudre qui fixe à la fois la trypsine et l'insuline. Un traitement par l'acétone à 60° permet de séparer le complexe protéique insoluble du complexe insulinique soluble dans ce véhicule.

CAS PARTICULIER DES TISSUS VÉGÉTAUX

L'extraction des principes hypoglycémiants des végétaux est caractérisée par la difficulté de rompre la cellule végétale, plus fortement limitée que la cellule animale. Quelques auteurs ont simplement appliqué aux végétaux les méthodes employées pour le pancréas. D'autres, comme COLLIP [307], ont rompu les membranes cellulaires

soit par la congélation, au moyen de neige carbonique, soit par la pression en autoclave suivie de brusque détente.

Par exemple, un extrait de levûre fut obtenu en gelant la levûre fraîche par la neige carbonique, puis en l'extrayant par l'eau chaude acidulée. Le filtrat a pu être employé sans purification.

Pour notre part, nous avons tenté sans succès, et nous devons l'avouer, sans beaucoup de persévérance, l'extraction de produits hypoglycémians à partir de levûre de bière : nous étions parti d'un extrait acétonique de levûre, correspondant à 2 kilogrammes de levûre fraîche. L'extrait, concentré, avait été traité par l'alcool méthylique et amené à 200 centimètres cubes par distillation de l'alcool, puis à 40 centimètres cubes par concentration dans le vide. 10 centimètres cubes de ce liquide, injectés à un lapin de 2 kilogrammes, abaissèrent sa glycémie de 1,30 à 1,025 en 3 heures, sans que l'animal présentât aucun signe. Les jours suivants, l'animal était normal et nullement hypoglycémique. Le reste du liquide (30 centimètres cubes) fut traité par l'alcool à 95° et le liquide amené à titrer 80°. Après filtration, le liquide clair fut additionné d'une quantité suffisante d'alcool fort pour l'amener à 92°. Il se forma un produit sirupeux, adhérent au fond du vase. Ce produit se montra parfaitement inactif sur la glycémie du lapin. Il en fut de même du produit résultant de l'évaporation de l'alcool à 92° surnageant.

Pour les végétaux supérieurs, COLLIP [307] a obtenu les meilleurs résultats avec un extrait de gazon préparé comme suit : le tissu, enfermé dans un nouet, est mis à l'autoclave à 100° ; quand l'appareil est purgé d'air, on laisse monter la pression à 5 livres (2^{kg},325) ; puis on détend brusquement. Les tissus sont exprimés avec force et le suc de presse est traité par 2 volumes d'acétone. Après filtration, le liquide est concentré et purifié au besoin.

BEST et SCOTT [145], pour les végétaux supérieurs, HUTCHINSON, SMITH et WINTER [629], pour la levûre, ont appliqué simplement les méthodes ordinaires à l'alcool acide, avec d'aussi bons résultats.

Nos essais pour obtenir de tels produits n'ont pas été plus heureux que dans le cas de la levûre de bière. Nous avons cherché à les préparer en partant de tissus végétaux jeunes, en l'espèce, des germes d'oignons et de pommes de terre.

200 grammes de germes d'oignons, pulpés, furent épuisés par 6 volumes d'alcool à 90° pendant 20 minutes à 40°, sous réfrigérant à reflux. L'extrait alcoolique fut concentré à basse température, réduit à 20 centimètres cubes et injecté en totalité à un lapin, sans

aucun effet sur la glycémie, ni le jour de l'injection, ni les 10 jours qui suivirent.

Un extrait alcoolique, préparé dans les mêmes conditions avec 300 grammes de germes de pommes de terre préalablement congelés, se montra pareillement inactif.

BODEN, NEUKIRCH et WANKELL [189] traitent 100 grammes de son d'avoine par 300 centimètres cubes d'alcool à 96°. Après 12 heures de repos, ils ajoutent 3 centimètres cubes d'acide acétique glacial. Après 12 heures de contact, avec agitation, la mixture est centrifugée. Le marc est repris par une nouvelle macération de 12 heures dans l'alcool à 60°. Les liquides clairs, jaune d'or, sont mêlés, neutralisés et refroidis à 0°. Il se produit un précipité dont on se débarrasse par filtration. Le filtrat est concentré par distillation de l'alcool sous pression réduite. Le liquide obtenu, sirupeux, jaune d'or, est décoloré au noir animal et filtré. La liqueur incolore obtenue abaisse la glycémie du lapin à la manière de l'insuline, pour des doses de 3 à 5 centimètres cubes. L'action sur les diabétiques est du même ordre que celle de l'insuline.

Les principes hypoglycémians extraits des cultures microbiennes ont été obtenus par précipitation alcoolique, dont le premier temps, qui amène à 75°, a pour but de tuer les agents figurés et de précipiter les corps bactériens (LITTLE, LÉVINE et BEST [842], HUTCHINSON, SMITH et WINTER [630]).

3° — SÉPARATION

C'est, en somme, un premier temps de purification. Il se fait dans presque tous les cas sur un liquide concentré par évaporation. La concentration a lieu à une température qui ne doit pas dépasser 20° à 30°. Au début, les auteurs évaporaient l'alcool à l'air libre, ou dans un courant d'air chaud, les liquides étalés dans des cuves de porcelaine, analogues à celles qui servent en photographie.

Ce procédé est possible à la rigueur au laboratoire pour de petites quantités. Il est encore recommandé comme rapide et pratique par ODDO, BOIVIN et CHOSSON [191].

Dans l'industrie, pareille perte d'alcool augmenterait inutilement le prix de revient du produit, en France surtout, où, comme chacun sait, l'administration défavorise de son mieux la chimie de laboratoire. Aussi préfère-t-on distiller sous vide et récupérer l'alcool. Le liquide est neutralisé avant concentration (procédé Toronto [327] ;

ancienne méthode DOISY [377]) ou non neutralisé (nouvelle méthode DOISY [1224]).

D'après SOMOGYI [1224], l'extrait acide, pendant la concentration, a l'avantage de libérer les acides gras, plus faciles à séparer que les savons. D'autre part, une concentration inférieure à pH 3 ne suffit pas à maintenir l'insuline en solution.

La séparation portera sur deux ordres de produits inertes : les graisses et les protéines étrangères.

Les *graisses* sont facilement éliminées, soit par simple refroidissement, qui les rassemble en amas butyreux ou en couche huileuse, séparés par filtration sur papier mouillé, soit par lavage à l'éther ou plus simplement encore au pétrole lampant.

Au cas où les graisses seraient émulsionnées et difficiles à séparer, l'addition de chloroforme romprait l'émulsion en quelques instants (PÉNAU [1076]).

Il importe de se débarrasser de la *choline* qui souille certaines préparations et leur confère des propriétés anticoagulantes parfois dangereuses (LA BARRE [116]).

C'est sur la séparation du principe actif d'avec les *protéines étrangères* qu'ont porté surtout les recherches.

FISHER [442 et 444], suivant textuellement la méthode de DOISY, SOMOGYI, SHAFFER [377], dont le terme final est une précipitation du produit dissous dans l'eau par 9 fois son volume d'alcool absolu, décomposa cette précipitation en deux temps : l'addition d'un premier volume d'alcool donne un précipité brunâtre, coloré, très soluble dans l'eau, très toxique pour l'animal sans abaisser sa glycémie, qu'il élève au contraire. Ce produit, toxique et hyperglycémiant, serait responsable des réactions locales produites par les insulines mal purifiées. Au liquide clair séparé de ce premier précipité, FISHER ajoute 8 volumes d'alcool absolu et obtient alors un précipité blanc de neige, abaissant la glycémie sans réaction locale ou générale autre que celle attribuée classiquement à l'hypoglycémie.

Au cours du fractionnement des produits extraits du pancréas, PETSCHACHER [1090] avait isolé des quantités notables de leucine et reconnu l'action fortement hyperglycémiante de cet amino-acide.

Rappelons qu'au produit hyperglycémiant séparé par MURLIN [294, 499, 1009] de ses extraits aqueux de pancréas cet auteur a donné le nom de « glucagon » [685]. BELFANTI [131] a caractérisé une substance analogue « Y » dans les extraits éthéro-alcooliques de pancréas.

MÉTHODES DE SÉPARATION

Dans la plupart des méthodes, la séparation est du même ordre que celle qui isole les albumoses d'un mélange de protéines.

Les principales techniques en usage sont les suivantes :

a. — Séparation par l'alcool à 80°. — C'est la méthode employée primitivement par COLLIP [305], reprise par DUDLEY [395], utilisée industriellement par ELI LILLY [328] et par PÉNAU [1076]. Elle consiste à additionner l'extrait alcoolique directement (DUDLEY [395]) ou après concentration (COLLIP [305]) d'un volume suffisant d'alcool fort pour amener le titre à 80° environ. Le précipité se rassemble facilement, souvent sous forme d'un liquide sirupeux qu'une simple décantation suffit à séparer. Le principe actif reste en solution. Cependant, une partie de l'insuline est adsorbée et reste dans le précipité. Nous avons pu vérifier ce fait (Voir plus loin).

Pour élever le titre alcoolique de la liqueur à 80°, ROBERTSON [1151] a trouvé plus économique de remplacer l'addition d'alcool fort par une soustraction d'eau. Le liquide d'extraction, titrant environ 50 degrés alcooliques, est additionné d'une quantité suffisante de sulfate de soude desséché (à $1\text{H}_2\text{O}$), ou anhydre, pour le priver des $4/5$ de l'eau qu'il contient, l'amenant ainsi au titre alcoolique de 80°. Après filtration, le liquide peut être concentré par distillation. La méthode se montre très avantageuse à la fois par l'économie d'alcool et par la réduction du volume à manipuler, à distiller, puis à rectifier pour la récupération de l'alcool. Quant au sel de soude, il est facilement récupéré par calcination du résidu.

b. — Précipitation par les sels neutres. — α . — Le plus employé est le *sulfate d'ammoniaque*, à demi-saturation : soit 40 grammes environ pour 100 centimètres cubes de liquide aqueux concentré. Après agitation du sel jusqu'à dissolution, on laisse reposer : un précipité se forme, qui, en partie va au fond, en partie adhère aux parois. Ce précipité contient toute l'insuline, qu'on extrait soit par l'alcool faible amené secondairement à 80°, comme dans le paragraphe précédent, soit directement par l'alcool à 80°. On sépare ainsi la plus grande partie des albumines étrangères et du sulfate d'ammoniaque qui imbibe le précipité. C'est la méthode employée par le laboratoire de Toronto pour les premières séries mises en vente régulière, et

préconisée par BEST et SCOTT [144]. C'est aussi la méthode communiquée par DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] et améliorée récemment par SOMOGYI DOISY et SHAFFER [1223 et 1224]. La même méthode de précipitation par $\text{SO}^4(\text{NH}^4)^2$ a été appliquée par SORDELLI [1225 et 1226] à un produit séparé d'abord par précipitation picrique et par LA BARRE [116], d'une part, BOIVIN, ODDO, CHOSSON [191], d'autre part, à un produit extrait par l'alcool acide à chaud.

- 3. — Le *chlorure de sodium* à saturation est conseillé par MATTILL, PIPER, KIMBALL et MURLIN [945], comme plus avantageux que le sulfate d'ammoniaque. L'ensemble du précipité est soluble dans l'alcool à 70° d'où on retire le principe actif par précipitation à l'alcool amylique ou à l'alcool butylique. FENGER et WILSON [435], en Amérique, PÉNAU [1076], en France, emploient également le chlorure de sodium comme agent de précipitation, mais plutôt pour la purification finale du produit que pour sa séparation primitive.

WERNICKE [1330] fait précéder le traitement picrique de la méthode de SORDELLI [1225] par une précipitation saline au moyen de NaCl.

c. — Adsorption par un précipité formé au sein de la liqueur.

— Sur ce principe sont basées deux méthodes, l'une à l'acide picrique, l'autre à l'acide benzoïque.

z. — *Acide picrique*. — Les premiers, SORDELLI et DELOFEU [1226] ont indiqué la précipitation par l'acide picrique du liquide d'extraction préalablement neutralisé et dilué. Du précipité, l'acide picrique est ensuite éliminé, soit par traitement à l'alcool-éther ou à l'acétone en solution acide décijnormale, soit par adsorption au moyen de soie écrue. Dans ce dernier cas, l'insuline est précipitée de la solution acide par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation, comme plus haut (WERNICKE [1330]).

DODDS et DICKENS [376], au début de 1924, ont publié la technique que nous décrirons plus loin en détail : le liquide d'extraction acide est additionné d'acide picrique en solution saturée. Un traitement à l'acétone dissout le précipité picrique d'insuline sans dissoudre les protéines étrangères. L'addition de solution picrique saturée à la solution acétonique reprécipite l'insuline.

Ce traitement peut être appliqué directement au mélange de pulpe pancréatique et d'acide picrique (Voir plus haut p. 160).

β. — *Acide benzoïque*. — D'après MOLONAY et FINDLAY [986], si l'on acidifie une solution de benzoate de soude contenant de l'insuline impure, il se forme un précipité d'acide benzoïque finement divisé, qui entraîne une forte proportion d'insuline. D'où la méthode suivante de séparation de l'insuline :

« A un litre de solution aqueuse d'insuline impure, on ajoute 50 centimètres cubes d'une solution à 25 pour 100 de benzoate de soude. On acidule par 12^{cc},5 d'HCl concentré, quantité ordinairement suffisante pour obtenir un précipité durable. Au besoin, pour l'augmenter, on ajouterait 40 centimètres cubes de solution de benzoate, et 10 centimètres cubes d'acide chlorhydrique. On laisse reposer un temps suffisant et on filtre. Le précipité contient les 2/3 de l'insuline. Le filtrat est reprécipité par 40 centimètres cubes de solution de benzoate et 10 centimètres cubes d'HCl. On filtre, et s'il y a lieu, on recommence.

« Les précipités benzoïques contenant l'insuline sont lavés sur filtre avec une solution saturée d'acide benzoïque. L'eau de lavage entraîne une petite quantité du produit, qu'on récupérera par concentration ».

Pour séparer l'insuline du précipité, les auteurs emploient un mélange d'éther et d'eau : l'eau dissout l'insuline, et l'éther, l'acide benzoïque.

Si la solution à concentrer est très impure, le précipité devient comme gélatineux en présence d'éther. Dans ce cas, on dissout le précipité dans l'alcool à 80°, on filtre, on évapore et reprend par l'éther le produit desséché. Le résidu contient l'insuline.

Cette méthode a permis à BEST, SMITH et SCOTT [147] de séparer l'insuline des divers tissus animaux où ils l'ont recherchée.

d. — Ajustement à une concentration ionique déterminée.

— Cette méthode a été appliquée par MURLIN et ses collaborateurs [290 1102 et 1104] à la simple séparation du principe actif dans les perfusats ou les liquides d'extraction initiaux.

Le liquide acide est neutralisé jusqu'à pH 4,1, puis filtré après un temps de repos. L'insuline passe en majorité dans le liquide, déjà très purifiée. Il est bon, cependant, de réextraire le précipité par l'eau acidulée N/100, ce qui augmente sensiblement le rendement.

BANTI [99] réalise une première purification du mélange hydroalcoolique en ajustant le pH à 5,3.

4° — PURIFICATION PROPREMENT DITE

Les produits séparés dans le temps opératoire précédemment décrit sont suffisants pour l'usage expérimental dans la plupart des cas, et la clinique a pu les employer au début, faute de mieux. Ils sont néanmoins assez impurs encore et leur masse correspond à un poids d'environ 10 milligrammes, et même plus, de produit desséché pour une unité-lapin (insuline brute ou « Crude Insulin » des auteurs américains). Ils contiennent jusqu'à 40 pour 100 de sels (PÉNAU [1076]), et une forte proportion de protéines étrangères.

Ces protéines étrangères ont été étudiées surtout par GIBBS, ROOT, MURLIN et JOHN [499], d'une part, par SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224], d'autre part. D'après les premiers, l'acétone précipite un corps qui, lavé à l'alcool à 95°, cède à cet alcool une substance « glycagétique », élevant la glycémie à l'inverse de l'insuline « glycopyrétique » et insoluble dans l'alcool à 95°.

SOMOGYI et ses collaborateurs ont distingué, au cours de la purification, l'« alcool soluble protéin », soluble dans l'alcool jusqu'au titre de 80°, non précipitée au point isoélectrique de l'insuline, entraînant partiellement l'insuline dans son précipité massif. Elle est toxique. C'est sans doute le produit séparé par FISHER au cours de sa précipitation fractionnée.

Les « isoelectric protein » ou impuretés isoélectriques, contenues dans l'insuline brute, sont très voisines de l'« insulin protein » dont elles ne diffèrent que par le point isoélectrique.

L'insuline, ou, du moins, l'« insulin protein », précipite de pH 4,4 à pH 5,8, en l'absence de sels et en milieu aqueux.

Dans les mêmes conditions, les « isoelectric protein » précipitent l'une en milieu plus acide vers pH 4. C'est la « Protein pH 4 isoelectric », l'autre en milieu légèrement alcalin, vers pH 8. C'est la « Protein pH 8 isoelectric ».

Ces points acquis, les principales méthodes de purification finale de l'insuline sont les suivantes :

a. — Précipitation par l'alcool fort. - C'est la méthode initiale, celle employée par COLLIP [305] pour les premiers extraits : la solution alcoolique à 80° est amenée à 93°. Le produit est encore assez grossier, et l'unité-lapin pèse environ 10 milligrammes.

DOISY et WEBER [378], en fractionnant la précipitation, arrivent à

1/10 ou même à 1/20 de milligramme pour l'unité-lapin. FENGER et WILSON [435], précipitant par l'alcool à 95°, au point isoélectrique, une solution alcoolique à 80° d'insuline déjà purifiée, obtiennent un produit dont l'unité-lapin pèse moins de 1 milligramme.

Une variante du même principe consiste à précipiter l'insuline par l'alcool-éther. Tel est le procédé de BEST et SCOTT [144] et la méthode publiée pour l'insuline de Toronto [327]. La solution alcoolique, titrant 80° et contenant l'insuline, est additionnée d'un égal volume d'éther. Après quelques heures, le précipité est recueilli et séché. Mais il est repurifié par précipitation au point isoélectrique pH 4,7.

BANTI [99] utilise une méthode analogue.

b. — Dialyse. — C'est le procédé préconisé par PIPER, ALLEN et MURLIN [1102]: le filtrat du liquide d'extraction, amené à pH 6, est soumis à la dialyse, pendant 4 heures, sur parchemin mince. Le produit, ainsi privé de sels, est reprécipité par l'alcool.

PÉNAU [1076] emploie également la dialyse pour purifier une insuline couramment utilisée en clinique avec de bons résultats: la solution d'insuline brute est d'abord précipitée par le chlorure de sodium à saturation. Après 12 heures de repos, la liqueur surnageante est décantée et le précipité centrifugé à fond. Le culot de centrifugation est redissous dans 6 volumes d'eau, puis, soumis à une dialyse prolongée dans une série de membranes de collodion, en présence d'un courant d'eau glacée. Après 24 heures, le dialysat, ainsi privé de son sel, est distillé sous vide, réduit à la moitié de son volume initial et précipité par 10 volumes d'alcool absolu et 10 volumes d'éther. Cette méthode donne un produit pratiquement très satisfaisant, dont l'unité-lapin pèse moins de 1 milligramme.

c. — Précipitation à l'état de picrate. — Le type de cette méthode est le procédé DUDLEY [395], d'une application facile: « On fait avec l'insuline brute une solution aqueuse à 1,5 pour 100. Par centrifugation, on se débarrasse des particules en suspension, ce qui évite la perte d'activité par filtration sur papier. On ajoute à la solution 10 volumes d'acide picrique à saturation dans l'eau. Il se produit immédiatement un précipité flocculent, amorphe, qui se dépose rapidement, laissant une fine suspension dans le liquide surnageant. Après 1 ou 2 jours, à la température ordinaire, le liquide s'éclaircit. On décante. On ajoute un peu d'eau, et par frottement au moyen d'une baguette de verre, on le met en suspension. On centrifuge.

L'opération est répétée à plusieurs reprises jusqu'à ce que l'eau de lavage commence à se troubler par addition de quelques gouttes d'acide picrique à saturation, indiquant que le précipité commence à se dissoudre. On recueille alors par filtration sur un petit Büchner, et on sèche dans le vide sulfurique. La poudre obtenue, jaune sable, amorphe, représente environ 7,5 pour 100 de l'insuline brute initiale ».

Ce lavage du précipité picrique est important, sinon le produit est brunâtre, difficile à pulvériser et à traiter ultérieurement.

Le mieux est alors de le redissoudre dans le carbonate de soude N/10 et de le reprécipiter de cette solution par HCl dilué.

Ce « picrate d'insuline » est fort actif. Il met un lapin en convulsions à la dose de 1 milligramme environ, dissous dans $\text{PO}^+\text{Na}^2\text{H}$ dilué.

Pour en libérer l'insuline, « on triture au mortier 1 gramme de picrate avec 6 centimètres cubes d'alcool absolu jusqu'à obtention d'une suspension fine et uniforme. Puis on transvase dans un tube de centrifugeuse de 40 centimètres cubes environ, et on lave avec 2 centimètres cubes d'alcool absolu. La suspension est ensuite traitée par 4^{cc},5 d'une solution à 5 pour 100 de HCl dans l'alcool absolu. On agite 5 minutes. On verse alors 30 centimètres cubes d'éther anhydre et le « chlorhydrate » se dépose rapidement sous forme d'une poudre blanche, amorphe. Après centrifugation, le liquide clair est séparé et le précipité est lavé deux fois à l'éther sec », puis séché dans le vide sur SO^+H^2 . La poudre blanche, non hygroscopique, le « chlorhydrate d'insuline » de DUDLEY, représente environ 80 pour 100 du « picrate » initial, soit environ 6 pour 100 de l'insuline brute. L'unité-lapin est de l'ordre d'un demi-milligramme.

Cette méthode, dont nous avons pu vérifier la commodité, a été reprise et critiquée par PÉNAU : la proportion d'alcool chlorhydrique à employer pour dégager l'insuline de son « picrate » est supérieure à celle qu'indiquent les auteurs. Mieux vaut reprendre par l'eau chlorhydrique le précipité picrique humide et séparer l'acide picrique par agitations successives avec de l'éther, jusqu'à décoloration de la couche aqueuse.

Les rendements et les détails techniques ont été précisés par DUDLEY et STARLING [399] dans un second mémoire. Les auteurs insistent sur la nécessité d'opérer en l'absence d'alcool. « Alors que le picrate est très peu soluble dans l'eau, et pratiquement insoluble dans l'alcool absolu, il est librement soluble dans les mélanges d'alcool et d'eau ».

DODDS et DICKENS [376] appliquent ce procédé à la purification de leur insuline brute. Ils l'ont perfectionné en centrifugeant la solution alcoolique acide de picrate du dernier temps de la préparation, séparant ainsi une protéine insoluble dans l'alcool à 75°, et inactive physiologiquement.

d. — Précipitation au point isoélectrique. — C'est le procédé le plus employé en Amérique et c'est celui qui paraît avoir donné les produits les plus actifs à poids égal de substance.

BEST et SCOTT [327] l'ont utilisé pour la préparation de l'insuline de Toronto : précipitation finale au point isoélectrique « en ajustant à pH 4,7 et en abandonnant la solution à la glacière de 10 à 24 heures. Après filtration, le précipité est repris par l'eau acidulée pH 2,5 ».

La même méthode sert à purifier l'« Ilétin » de Eli Lilly [328] [435]. C'est le terme final des préparations de FENGER et WILSON [1225 et 1226] et de SORDELLI.

Le procédé a été poussé à un très grand degré de perfection par SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224]. Nous avons noté plus haut comment l'insuline était facilement souillée par des protéines à points isoélectriques voisins, les « isoelectric protein » de pH 4 et de pH 8, l'« insulin protein » précipitant à pH 5 environ. Le principe de l'isolement de l'insuline est le suivant : Le produit obtenu en précipitant par $\text{SO}^4(\text{NH})^2$ à demi-saturation est redissous dans l'eau, et la solution est ajoutée à un pH d'environ 7. Dans ces conditions, l'« isoelectric pH 8 protein » reste non dissoute. Après centrifugation, on ajuste à pH 5. L'« insulin protein » précipite, entraînant une proportion notable d'« isoelectric pH 4 protein ». Ce précipité est redissous dans l'acide acétique dilué (N/10), puis amené très exactement à pH 4 pour lequel l'« insulin protein » se dissout, alors que l'« isoelectric pH 4 protein » précipite. Après repos, on centrifuge. La liqueur claire est amenée exactement à pH 5 et l'« insulin protein » se sépare. Après plusieurs jours de repos à la glacière, le précipité est recueilli par centrifugation, lavé à l'eau distillée de pH 5 et finalement dissous dans l'eau acidulée.

On arrive ainsi à des produits extraordinairement actifs, dont l'unité-lapin ne pèse que 1/20 et même 1/50 de milligramme (1/100 de milligramme, l'unité-kilo-lapin). Ce dernier chiffre est obtenu pour des précipitations fractionnées en milieu alcoolique à 80°.

Une note récente de LOCKE et HIRSCH [843] permet d'espérer une

application industrielle et commode de l'électrodialyse au fractionnement de l'insuline protéine. L'électrodialyse à 90 volts de 25 centimètres cubes d'insuline Lilly, contre de l'eau pure, a permis, dans un essai préliminaire, l'isolement par floculation de 60 à 70 pour 100 de la portion active. Un produit très pur déjà s'est donc débarrassé ainsi de 40 pour 100 d'impuretés.

La méthode n'est actuellement qu'ébauchée.

PRINCIPAUX TYPES DE PRÉPARATION UTILISÉS INDUSTRIELLEMENT

Ayant ainsi décrit les principales étapes de la préparation de l'insuline, étapes que suivent tous les procédés industriels ou de laboratoire, nous croyons bien faire en citant textuellement quelques méthodes maintenant classiques. Chacune d'elles est le prototype d'une série d'autres, différant seulement entre elles par des modifications de détail.

La *méthode de COLLIP* [305] à l'alcool simple, méthode qui a servi à la préparation des premiers extraits employés en clinique, a été exposée plus haut (p. 138). L'insuline brute, obtenue par ce procédé, sert de point de départ à la purification par la méthode de DUDLEY, décrite aussi plus haut.

Comme méthode à l'alcool acide, nous citerons, dans son texte, celle qui sert à préparer industriellement l'insuline ELI LILLY (Texte publié par le Council of Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association for admission to new and no official Remedies [328]) :

« Les pancréas frais, débarrassés de tissu adipeux et conjonctif, sont broyés et traités par 1 volume et demi d'alcool à 95° contenant 0,11 pour 100 de SO_4H^2 . Le mélange est agité 2 heures, puis filtré. Le résidu est repris par un volume d'alcool à 70° contenant 0,11 pour 100 de SO_4H^2 . Les liquides sont réunis, refroidis à 0° et filtrés. Le filtrat terminal est concentré au $1/25$ de son volume initial. Au liquide concentré, on ajoute 5,3 fois son volume d'alcool à 95°. On laisse reposer quelques heures, puis on filtre et on amène le filtrat à titrer 93° en alcool. Après plusieurs jours de repos, le précipité s'est rassemblé. On le dissout dans l'eau distillée. La préparation est alors purifiée par précipitation au point isoélectrique (pH environ 4,7). Puis la solution est laissée à la glacière. Le précipité qui se forme

est dissous dans l'eau acidulée (pH 2,5). On filtre, on reprécipite et on redissout au besoin. La solution est alors diluée approximativement au degré d'activité voulu, filtrée sur Berkefeld et soumise aux essais d'étalonnage et de stérilité ».

La méthode de DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] est caractérisée par :

1° L'emploi d'une grande quantité d'acide fort au cours de l'extraction, qui assure la solution de l'insuline et la protège de la destruction par les ferments protéolytiques ;

2° La précipitation du principe actif par le sulfate d'ammoniaque ;

3° La précipitation de l'insuline des solutions demi-brutes en ajustant la réaction à pH 5.

Elle est résumée par le texte suivant, communiqué par SOMOGYI, DOISY et SHAFFER à la Société de Chimie biologique américaine :

« Du pancréas de bœuf frais est haché finement par deux passages à travers un broyeur mécanique. A chaque kilogramme de pulpe, on ajoute 20 centimètres cubes SO^4H^2 10N, et après 4 à 12 heures à la température ambiante, en agitant fréquemment, on filtre sur papier, sans neutraliser. La filtration est rapide. Le résidu est exprimé avec force à la presse et le liquide d'expression est filtré. Les extraits sont joints et évaporés à basse température.

« Quand l'odeur d'alcool a disparu, et que le volume est réduit au 1/10 ou moins, on laisse refroidir et on verse sur filtre mouillé. Les graisses, qui se séparent, sont alors enlevées complètement avec certaines protéines, cependant que l'insuline reste en solution, pour une réaction de pH 3 à 4. Le filtrat clair est précipité par demi-saturation au sulfate d'ammoniaque et le principe actif est séparé de sa solution par ajustement de la réaction à pH 5 environ ».

La méthode type, qui utilise l'alcool à chaud, est la *méthode de CHABANIER*, ainsi décrite par l'auteur dans le *Bulletin Médical* [262] et le *Bulletin de la Société de Chimie biologique* [263] :

« On prend des pancréas de cheval aussi frais que possible (nous nous sommes servis de glandes qui venaient d'être extraites de l'animal). On les débarrasse soigneusement de tous les tissus étrangers qui les entourent. Les glandes sont ensuite hachées finement et mélangées avec deux fois leur poids d'alcool à 95°. On neutralise avec de l'acide chlorhydrique, puis, l'on acidifie dans la proportion de 1,2 pour 1000 environ.

« On chauffe alors pendant une heure au bain-marie à 60°, afin de

détruire la sécrétion externe de la glande. Pendant le chauffage, on agite continuellement le ballon contenant le mélange.

« Le ballon est ensuite refroidi. On filtre sur gaze en exprimant aussi complètement que possible le liquide qui imbibe la substance glandulaire. Puis on filtre une seconde fois sur papier.

« Le filtrat ainsi obtenu, qui est d'une teinte ambrée et, de plus, parfaitement clair, est introduit par fractions de 300 centimètres cubes dans des ballons de 2 litres, et l'alcool est distillé sous pression réduite. Si l'on dispose d'un vide suffisant, il ne faut guère plus de 36 à 40 heures pour extraire en totalité l'alcool du filtrat : celui-ci présente alors un aspect trouble, foncé, presque pâteux. Si l'acidité du liquide a varié, on la ramène à 1 pour 1 000 environ en HCl.

« On filtre sur papier. On obtient un liquide parfaitement clair, d'une teinte jaune pâle, que l'on stérilise par passage sur bougie, et que l'on neutralisera exactement avec de la soude décimormale au moment même de l'emploi ».

Méthode de DODDS et DICKENS. — L'emploi de l'acide picrique, comme précipitant de l'insuline, fut mis en pratique par DODDS et DICKENS, qui décrivent ainsi leur méthode [376] :

« Premier jour : Des pancréas fraîchement recueillis sont séparés de la graisse et des tissus étrangers.

« 5 kilogrammes de glande sont broyés dans 2 litres et demi d'une solution 1 pour 100 d'acide formique, préalablement refroidi à -3° . Après 10 à 20 minutes de contact, en agitant de temps en temps, le mélange est exprimé sur toile fine, à la main, aussi complètement que possible. Le liquide est reçu dans un volume égal de solution saturée d'acide picrique. Le marc resté dans le nouet est exprimé à la presse et le liquide ajouté au mélange picrique. Le résidu d'expression est rebroyé et réextrait par 2 litres et demi de solution formique, puis précipité de la même façon.

« On fait une troisième extraction, qui donne avec les précédentes un volume total d'environ 15 litres de mixture picrique. Après avoir bien mélangé, et après un repos de 10 minutes, on prélève une portion qu'on jette sur un petit filtre à plis, et l'on essaie sur le liquide clair l'action de la solution picrique. S'il y a précipitation, on ajoute encore de l'acide picrique au mélange total. On recueille finalement les picrates par filtration.

« Cette filtration primitive s'obtient le plus rapidement au moyen de Chardin à plis, d'où le précipité est placé sur des entonnoirs de Büchner.

« Le temps total de ces opérations ne doit pas dépasser deux heures. Les picrates humides sont alors extraits deux ou trois fois en les agitant convenablement avec de l'acétone (1 litre environ par extraction). La masse pâteuse est égouttée sur filtre Chardin, puis exprimée à la presse. L'extrait acétonique, brun noirâtre, est dilué de son volume d'eau. Le picrate précipite et la précipitation est complétée par addition d'un volume de solution picrique saturée.

« Le précipité se dépose pendant la nuit.

« Second jour : Le liquide clair surnageant est siphonné et le picrate est rassemblé sur Büchner. Parfois le picrate gagne la surface, mais la chose est sans inconvénient. On lave avec une solution picrique diluée et l'on transforme le picrate humide en « chlorhydrate » par la méthode de DUDLEY ».

Le produit obtenu donne une unité-lapin pour 1 ou 2 milligrammes.

La méthode, déjà très pratique, et d'un bon rendement, a été récemment améliorée : Dans une première étape, l'insuline a été protégée de sa destruction par la trypsine en ajoutant au liquide d'épuisement 5 pour 100 de paraldéhyde, qui se montre un antitryptique puissant.

Le rendement augmente de 300 unités-lapin environ à plus de 500 par kilogramme de pancréas traité.

Un second perfectionnement consista à concentrer la liqueur acétonique avant de pratiquer la précipitation picrique. Dans ces conditions, la précipitation picrique est plus complète et le rendement atteint 1 000 unités-lapin au kilogramme [375].

Enfin, la mise en présence immédiate de l'acide picrique et du tissu pancréatique, dès le broyage, comme l'avaient proposé BEST et SCOTT, simplifia encore la technique : la mixture pancréatique-picrique est traitée par l'acétone à 60°. Seul, le complexe insuline-acide picrique se dissout. Le filtrat est concentré, reprécipité par l'acide picrique et décomposé par l'alcool chlorhydrique, comme à l'ordinaire.

Le rendement dépasse 1 000 unités-lapin au kilogramme. Il a pu, dans un cas, atteindre 1 845 unités. Le produit obtenu est assez pur et donne une unité-lapin pour 0^{gr},0005 à 0^{gr},00025 [375].

RECHERCHES PERSONNELLES AU SUJET DE LA PRÉPARATION DE L'INSULINE

En appendice à l'étude des méthodes actuellement en usage pour la préparation de l'insuline, nous nous permettons de présenter quelques essais datant de 1923 et 1924. Mises en œuvre dès que par-

vint en Europe la nouvelle des premiers travaux de Toronto, ces tentatives aboutirent assez vite à des extraits actifs et assez purs pour être employés en clinique. Ils permirent le traitement de quelques diabétiques à une époque où l'insuline américaine était exceptionnelle en France et où les insulines françaises n'étaient pas encore dans le commerce. Plus tard, ces essais ont été poursuivis dans le but de comparer entre elles les méthodes classiques. Voici la série de ces essais :

Premiers essais.

1^o Dès la fin de 1922, nous décidâmes, en collaboration avec M. MAURICE CHOAY, d'orienter différemment nos recherches, l'un de nous essayant l'alcool seul, tandis que l'autre essaierait l'action des acides.

Pour notre part, nous avons étudié l'extraction par l'alcool seul, à des titres variés :

50 centimètres cubes de pulpe pancréatique de bœuf sont reçus dans une fiole contenant 200 centimètres cubes d'alcool à 85°. La même opération est effectuée pour une seconde fiole contenant 200 centimètres cubes d'alcool à 90° et pour une troisième fiole contenant 200 centimètres cubes d'alcool à 95°. Les titres alcooliques des mixtures sont respectivement de 71°, 75°, 79°.

A. — Après 30 heures environ de macération, la mixture est jetée sur filtre. L'extrait évaporé à sec dans le vide, épuisé à l'éther au Soxhlet, est trituré au mortier avec du sable et de l'eau physiologique. Le liquide est filtré à la bougie, amené à 50 centimètres cubes et réparti en ampoules de 1 centimètre cube.

B. — La mixture correspondant à la fiole B est traitée de même après 48 heures de macération.

C. — De même pour la fiole C, après 4 jours de macération.

Un essai analogue fut conduit en calculant les proportions de façon que le titre de la mixture fût de 86°.

Ces produits, injectés à la dose de quelques centimètres cubes, se sont montrés inactifs sur la glycémie du lapin.

L'échec complet de cette série doit être attribué à la trop grande timidité des doses, car les méthodes primitives de Toronto sont absolument du même ordre, et les rendements canadiens d'alors n'étaient guère que de 1 unité-lapin pour 50 à 100 grammes de pancréas. Il n'est donc pas surprenant que des injections correspondant à 2 ou 5 grammes au plus de tissu aient été inefficaces.

2° De son côté, M. MAURICE CHOAY, après quelques tâtonnements, était arrivé à un produit fort actif. Il est à noter que la méthode canadienne à l'alcool acide ne fut connue de nous qu'à une époque où les premières séries de préparation étaient déjà mises en œuvre.

Le procédé de M. MAURICE CHOAY consistait en une macération dans l'alcool acide (15 centimètres cubes HCl officinal et 1 litre et demi d'alcool à 95° par litre de pulpe pancréatique). Filtration; neutralisation; évaporation à sec dans le vide; épuisement par l'éther; reprise du résidu par l'eau salée stérilisée; filtration sur papier stérile et répartition en ampoules.

Les rendements atteignaient une unité lapin pour 10 à 15 grammes de pancréas de cheval.

Emploi des méthodes classiques.

Méthode canadienne. — Dès que nous furent connus les points essentiels de la méthode employée à Toronto, nous reprîmes les expériences dans le but d'obtenir des produits plus purs que les précédents, et en avril 1923, nous avions la satisfaction d'apprendre que le produit avait mis en convulsion un lapin de 2 kilogrammes.

La méthode avait été la suivante: macération de la pulpe avec un poids égal d'alcool à 85° acidulé à 3,5 pour 1 000 par SO_4H^2 , pendant 6 heures; filtration; neutralisation; évaporation sous vide; réduction au 1/10 du volume; addition d'alcool fort en quantité suffisante pour atteindre le titre de 80°; filtration; addition de quantité suffisante d'alcool pour atteindre 92°. Le précipité final, séché et dissous dans l'eau acidulée N/40 et tricrésolée à 3 pour 1 000, donnait une solution légèrement colorée et très active, d'un rendement d'ailleurs médiocre (20 à 40 grammes de tissu par unité-lapin).

Des expériences de contrôle ne montrèrent aucune activité ni dans le précipité à 80°, fût-il fractionné en portions précipitables à 70°, à 75° ou à 80°, ni dans l'extrait sec de la liqueur mère (alcool titrant 92°).

Par contre, la reprise du marc par l'alcool acide fournissait du principe actif.

Nous avons pu également noter l'importance de la réaction acide au cours de la concentration, et dans un cas (i/7, juillet 1923), une maladresse ayant fait dépasser la neutralité, le produit se montra inactif.

Tous ces faits, alors nouveaux, sont des notions maintenant banales.

La technique des dosages de glucose dans le sang de lapin, sur des prises de faible volume et d'un prélèvement souvent délicat, ne nous était pas alors familière, et nous devons à l'obligeance de M. le Professeur agrégé BAUDOUIN l'essai physiologique de tous nos extraits jusqu'en juillet 1923.

Les préparations de M. MAURICE CHOAY étaient alors titrées par M. NEVEU au laboratoire du P^r LABBÉ.

Utilisés en clinique, ces extraits primitifs, préparés par M. MAURICE CHOAY ou par nous-même, servirent, au moins partiellement, à établir les observations publiées en juin 1923, par les P^{rs} GILBERT [507] et LABBÉ [721] à la Société médicale des hôpitaux de Paris.

La méthode de DUDLEY [395], dont le texte nous parvint alors, fut utilisée dans une série de préparations effectuées au laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

L'emploi d'alcool non acidulé permettait d'éviter les erreurs faciles au moment de la neutralisation. L'inconvénient était la grande dépense en alcool. Cet obstacle fut surmonté par l'emploi d'un appareil de distillation sous vide, établi sur le croquis de M. le Professeur agrégé BAUDOUIN et permettant la récupération de la plus grande partie de l'alcool mis en œuvre.

Cette méthode, très simple, nous a donné dès la première application des résultats presque identiques à ceux annoncés par DUDLEY.

Voici le détail d'une préparation typique (II-D/2, du 4 au 15 décembre 1923) (Laboratoire de Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu).

1^o Extraction et séparation de l'insuline brute, suivant la méthode indiquée par COLLIP [305] et rappelée par DUDLEY [395].

Le 4 décembre 1923. — 2^{kg},300 de pancréas de bœuf sont broyés à l'abattoir même et la pulpe directement recueillie dans 2 litres d'alcool à 92°. La mixture est agitée deux heures. La pulpe, séparée et égouttée, est rebroyée au hachoir, malaxée de nouveau avec l'alcool en bouillie homogène. Après un nouveau contact de 2 heures, la masse est jetée sur filtre Chardin à plis.

2 heures après, la majeure partie du liquide a filtré. La masse restée sur filtre est exprimée. L'ensemble des liquides recueillis est abandonné à la filtration pendant la nuit.

5 décembre. — 2^l,200 de liquide à peine trouble sont recueillis de cette filtration. A ce liquide sont ajoutés 3 litres d'alcool titrant 96°,

et le mélange est agité pour le rendre homogène. Il est ensuite abandonné au repos, pour que le précipité formé se sépare.

6 décembre. — Le liquide surnageant, à peine coloré, indique 80° à l'alcoomètre. Le précipité est séparé par filtration rapide sur Chardin.

Le liquide alcoolique est introduit dans un appareil à distiller sous vide. La distillation dure environ 5 heures, l'eau du bain-marie étant maintenue vers 40° et la pression ne dépassant pas 15 à 30 millimètres de mercure.

Ainsi sont récupérés 41,800 d'alcool à 80°. Le résidu aqueux, laissé dans le ballon, est concentré à 100 centimètres cubes environ. Des amas butyreux de graisse se sont séparés. Pour s'en débarrasser, on filtre sur papier mouillé. Un mauvais choix du papier filtre retarde la filtration, qui dure 36 heures.

8 décembre. — Le liquide aqueux, clair, jaune ambré, est additionné de 4 volumes d'alcool absolu dans une éprouvette graduée. Il se forme un précipité blanc qui se sépare immédiatement, se rassemble, puis se densifie sous forme d'un sirop brun foncé.

9 décembre. — Le liquide clair est décanté. Il titre 80°. Son volume est réduit par distillation sous vide à 60 centimètres cubes environ.

10 décembre. — Un dépôt, dont la signification nous échappe, s'est formé pendant la nuit. Le liquide filtré est additionné de 2 volumes d'alcool absolu. Le titre alcoolique est d'environ 92°. Un précipité assez dense se forme, blanc d'abord, puis plus coloré. Le produit est laissé deux jours au repos, en lieu frais, dans un cristalliseur couvert.

12 décembre. — Le précipité, rassemblé au moyen d'un agitateur bordé de caoutchouc, est coloré, visqueux, difficile à manier. Il est trituré avec de l'alcool absolu au fond d'un tube à centrifuger, et lavé ainsi à trois reprises avec 10 à 15 centimètres cubes d'alcool absolu chaque fois, par centrifugation.

Enfin, 2 derniers lavages sont effectués avec de l'éther anhydre.

Le tube contenant le précipité est mis dans un dessiccateur relié à une trompe. L'éther est d'abord enlevé avec précaution, puis le vide est fait en présence de SO^2H^2 .

15 décembre. — Le produit, friable, est pulvérisé. C'est une poudre pâle, jaunâtre, pesant 1^{gr},90 (insuline brute). L'unité lapin s'est montrée d'environ 1 centigramme. Rendement 0^{gr},826 par kilogramme, soit une unité pour 12 grammes de pancréas, rendement qui serait médiocre industriellement, mais qui est assez satisfaisant pour un essai de laboratoire sur une petite quantité.

II. Purification (méthode de DUDLEY [395]).

a) Obtention d'un « picrate » d'insuline.

16 février. — De cette insuline brute, 1^{gr},636 est dissous dans quelques centimètres cubes d'eau distillée. La solution est centrifugée pour séparer les impuretés en suspension, puis, le liquide limpide étendue à 110 centimètres cubes (solution à 1,5 pour 100). Ces 110 centimètres cubes de solution d'insuline brute sont mêlés à 55 centimètres cubes de solution picrique saturée, dans un verre conique.

18 février. — Au bout de 48 heures, le précipité s'est rassemblé au fond du verre à expérience, surmonté d'un liquide limpide. Le précipité est lui-même jaune clair. Le précipité est lavé 3 fois par centrifugation avec 3 centimètres cubes d'eau, l'eau du 3^e lavage commençant à se troubler par addition de quelques gouttes de la solution picrique saturée. Le précipité picrique est mis à sécher dans le vide sulfurique.

19 février. — Le précipité, desséché, d'un beau jaune clair, facile à pulvériser, pèse 0^{gr},171. Rendement 10 pour 100 de l'insuline brute. L'unité-lapin s'est montrée d'un poids inférieur à 2 milligrammes.

b) Obtention d'un « chlorhydrate » d'insuline.

20 février. — Le précipité picrique précédent est mêlé à des produits analogues provenant d'autres séries préparées de même, et l'on part d'un poids de 0^{gr},446 de précipité picrique.

Ce produit est trituré au mortier, pulvérisé finement, puis mis en suspension dans 2 centimètres cubes d'alcool absolu. Rassemblé par centrifugation, ce précipité est repris par 1 centimètre cube d'alcool absolu. Après nouvelle centrifugation, il est trituré de nouveau dans le tube à centrifuger et au moyen d'un agitateur à bout arrondi, avec 3 centimètres cubes d'une solution à 5 pour 100 d'HCl gazeux dans l'alcool absolu. Le produit passe du jaune au brun foncé. Par addition de 10 centimètres cubes d'éther anhydre, la teinte s'éclaircit, cependant que l'éther se charge d'acide picrique. Le produit est lavé par 2 fois avec 10 centimètres cubes d'éther anhydre, puis mis au dessiccateur après évaporation à l'air libre de la plus grande partie de l'éther qui l'imbibe.

21 février. — Le produit desséché est une poudre blanche, très légèrement grisâtre, pesant 0^{gr},320; rendement de 7,2 pour 100 par rapport au picrate.

L'unité-lapin s'est montrée un peu supérieure à 1 milligramme.

Les trois produits dont la préparation a été indiquée ci-dessus: insuline brute; « chlorhydrate » d'insuline; « picrate » d'insuline, ont été présentés en février 1924, au cours du P^r GILBERT et du Pro-

fesseur agrégé BAUDOUIN, sur le Traitement du diabète sucré par l'insuline.

OBSERVATIONS AU COURS DE LA PRÉPARATION D'INSULINE BRUTE. — 1° La réextraction du marc, pratiquée comme la première extraction, mais avec un moindre volume d'alcool, entraîne une grande dépense de ce liquide, charge l'extrait primitif d'une grande quantité de graisses et n'augmente pas le rendement en insuline dans la proportion où l'opération complique le traitement.

2° Au cours de la précipitation du liquide concentré dans le vide par l'alcool à 80°, première étape de ce que nous avons appelé la « séparation », le précipité formé contient surtout une substance hyperglycémiant (voir FISHER [442]), dont l'action prédomine si on l'injecte seule. Mais il entraîne de l'insuline d'où on peut l'extraire.

Ces deux faits sont prouvés par l'expérience suivante : L'extrait alcoolique, amené dans un premier temps à 60° et filtré, a été concentré dans le vide. Au liquide aqueux concentré et débarrassé des graisses ont été ajoutés 4 volumes d'alcool absolu. Un précipité s'est formé, condensé assez rapidement en un liquide sirupeux, éliminé au cours de la suite normale des opérations.

Sur ce liquide sirupeux, 2 prises d'essai ont été faites :

a) Une petite portion est étendue de plusieurs volumes d'eau stérilisée et 10 centimètres cubes de solution sont injectés à un lapin. La glycémie passe de 1^{gr},10 à 1^{gr},35 en 3 heures : donc action hyperglycémiant.

b) Une autre portion est reprise par 2 volumes d'alcool à 70° légèrement acide. Après 2 jours de contact, on amène à 80° et on filtre. Le filtrat est amené, après neutralisation, à 92°. Le précipité final, séché, est repris par l'eau stérilisée. Sa solution met en crises convulsives, en 2 heures, un lapin de 2 kilogrammes.

Le précipité par l'alcool à 80° avait donc entraîné de l'insuline.

Méthode de CHABANIER [263]. — Nous avons essayé également la technique de CHABANIER. Cette méthode, très simple, nous a donné, comme à tous ceux qui l'ont employée, des produits actifs avec un assez bon rendement, non pas supérieur toutefois à celui de la méthode précédente. Nous ne l'avons pas poursuivie, à cause des phénomènes de shock que présentaient les animaux injectés par voie intraveineuse.

Exemple (4 février 1924) — (Laboratoire Clinique Médical de l'Hotel-Dieu):

Lapin femelle (1580 grammes), à jeun depuis la veille, reçoit en injection, dans la veine de l'oreille, 5 centimètres cubes du produit H-D/6, préparé en suivant exactement la technique de Chabanier, et soigneusement neutralisé.

L'injection est poussée très lentement et dure 10 minutes, de 15 h. 10 à 15 h. 20. Pendant l'injection, l'animal se débat, frissonne; le rythme cardiaque est irrégulier. Puis l'animal tombe dans un état de torpeur anormal.

15 h. 30. — L'animal est encore somnolent.

16 h. — Excitation, puis nouvel état de torpeur.

17 h. 15. — Crise convulsive brusque intense. L'animal tombe aussitôt dans le coma.

17 h. 30. — Nouvelle crise qui enlève l'animal avant qu'une injection de glucose ait pu être poussée.

Le même jour (4 février), un lapin mâle, vigoureux, de 2^{kg},950, à jeun depuis la veille, reçoit 5 centimètres cubes du même produit dans les mêmes conditions : l'injection est poussée avec une extrême lenteur, par portions de un demi-centimètre cube. A moitié de l'injection, l'animal s'agite, présente des mouvements convulsifs; l'aiguille s'échappe de la veine. Le sang coule abondamment, avec une incoagulabilité rare chez le lapin. La respiration devient superficielle. L'injection est reprise : dès la première goutte, syncope mortelle.

Essais de préparation à partir des végétaux. — Nous avons cherché, sans aucun succès, à préparer de l'insuline à partir des végétaux.

Nous ne reprendrons pas ici le compte rendu de ces échecs, rapporté plus haut (p. 161).

III. — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES NATURE DE L'INSULINE

Cette étude ne portera, bien entendu, que sur l'insuline purifiée, d'une activité d'au moins une unité-lapin par milligramme. Il ne s'agit donc ici ni des insulines « brutes » de COLLIP ou de DUDLEY, donnant les réactions du biuret, de Millon, d'Adamkiewikz, de Pauly, de Molish, de Selivanoff, et contenant du soufre et du phosphore (DUDLEY [395]); encore moins des « insulines liquides » qui, souvent satis-

faisantes en clinique, se montrent trop complexes pour qu'une étude chimique valable en puisse être faite.

1° — CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES

L'insuline purifiée se présente sous forme d'une poudre blanche ou très légèrement jaunâtre, inodore, presque insipide si elle est bien privée des sels minéraux qui la souillent fréquemment.

2° — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

A. — *Solubilités.*

En raison de leur importance pour l'amélioration des rendements, les solubilités de l'insuline ont été très étudiées. La question a été rapidement orientée, pour les solvants de l'insuline, vers l'étude des concentrations en ions hydrogène des différents solvants envisagés. Suivant l'usage établi, nous indiquerons les concentrations en ions H d'après la notation de SØRENSEN, c'est-à-dire en faisant suivre les lettres pH du nombre inverse du logarithme de la concentration du liquides en ions H.

Ainsi, pH 5 correspondra à une concentration exprimée en milligrammes par litre, de $H^+ = 10^{-5}$.

a. — Solubilité dans l'eau. — L'insuline est soluble dans l'eau distillée rigoureusement neutre (pH 7), ainsi que l'eau légèrement alcaline (pH > 7). Une solution notablement alcaline lui fait perdre son activité, ainsi que nous le verrons plus loin. Vers les pH acides (< 7), l'insuline est soluble, sauf dans les limites correspondant au point isoélectrique. Ce point est aux environs de pH 5, comme l'indiquent BEST et SCOTT dans le mode opératoire décrit pour la préparation de l'insuline Toronto [327] (la purification se fait entre pH 4,7 et pH 5).

Dans leur première note, DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] situent ce point isoélectrique entre 5 et 6, et DUDLEY [395] constate que la précipitation est totale pour 5,7. Dans une communication ultérieure, SOMOGYI, SHAFFER et DOISY [1224] indiquent que l'« insulín protéin » est insoluble à pH 5, les limites du point isoélectrique s'étendant de 4,4 à 5,8, en l'absence de sels. En présence même de très faibles quantités de sels, surtout de sulfates, le point isoélectrique se déplace vers les pH acides (le produit précipite à pH 4).

A ce fait est vraisemblablement dû l'échec de l'expérience suivante, sur une insuline $i/93$ non purifiée et avec un pH « tamponné » :

2^{cc},5 d'une solution $i/93$, représentant environ 3 unités-lapin, sont additionnés de 3 centimètres cubes d'acide acétique normal, de 2 centimètres cubes de soude normal et complétés à 20 centimètres cubes avec de l'eau distillée neutre.

Il ne se forme pas de précipité immédiat. Le liquide est abandonné 3 jours à la glacière dans un tube à centrifuger. A ce moment, on centrifuge.

Pris sur la moitié du liquide surnageant, le pH mesuré électriquement, grâce à la complaisance de M. le Dr BÉNARD, est de 4,98. L'autre moitié met en convulsions un lapin de 2 kilogrammes.

Malgré le pH de 5, le principe actif était donc resté dans le liquide.

Le précipité, très faible, qui s'était formé, repris par un peu d'eau acidulée, s'est montré inactif (septembre 1923, Laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu).

b. — Solubilité dans l'alcool. — Dans l'alcool absolu et rigoureusement neutre, l'insuline est insoluble. L'addition d'un acide la solubilise partiellement.

Dans l'alcool faible, et jusqu'à 80°, l'insuline est facilement soluble, et même plus soluble dans l'alcool dilué que dans l'eau (SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224]), surtout en milieu acide ou alcalin. Elle précipite cependant au point isoélectrique.

De 80° à 93°, sa solubilité va décroissant jusqu'à être pratiquement nulle, à condition de ne pas trop s'écarter du point isoélectrique.

C'est le principe de nombreuses méthodes de purification par précipitation fractionnée. Néanmoins, il faut, là encore, tenir compte de la présence des sels, qui facilitent la précipitation de l'insuline.

c. — Solvants divers. — Les solubilités de l'insuline ont été étudiées surtout par WIDMARK [1336], qui a fait agir sur un produit sec et tamponné (acétate de soude) des solvants nombreux.

α. SOLVANTS NEUTRES. — Seul, l'alcool méthylique s'est montré un bon solvant neutre. Dans l'alcool méthylique neutre et absolu, la solubilité est faible, mais une légère addition d'acide permet la dissolu-

tion facile. L'*alcool éthylique* absolu précipite l'insuline de sa solution méthylique.

La *glycérine* dissout des traces d'insuline, sans doute à cause de l'eau qu'elle contient pratiquement toujours.

L'*éther* (oxyde d'éthyle), non seulement ne dissout pas l'insuline, mais la précipite de ses solutions dans l'alcool éthylique (c'est le principe de plusieurs préparations ou purifications), ou dans l'alcool méthylique (WIDMARK [1336]).

L'*éther éthyl-acétique*, les *alcools isobutylique* et *amylique*, le *chloroforme*, le *tétrachlorure de carbone*, l'*acétone*, le *benzène*, le *xylène*, la *pyridine*, le *pétrole*, ne dissolvent pas l'insuline (WIDMARK [1336]), non plus que le *salicylate de méthyle*, le *phénéthol*, la *turpentine* (MOLONEY et FINDLAY [987]).

β. SOLVANTS ACTIFS. — L'*acide acétique* glacial, le *phénol*, la *formiamide* dissolvent l'insuline, et l'éther peut la reprécipiter de ces solutions.

B. — Pouvoir rotatoire.

L'insuline est lévogyre pour DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377]. Elle est inactive sur la lumière polarisée pour SLOSSE [1221], ISCOVESCO et BOUGE [640].

C. — Dialyse.

L'insuline ne semble pas dialyser à travers le collodion (BEST et MACLEOD [142]). Les expériences ont été faites, soit en changeant fréquemment l'eau du dialyseur, soit en employant un faible volume d'eau, non renouvelé.

« Si on ne dépasse pas 4 à 15 heures, la dialyse sur parchemin ne fait perdre à l'insuline qu'une faible partie de son activité et suffit à la priver des sels diffusibles » (PIPER, ALLEN, MURLIN [1102]).

Nous avons vu plus haut comment PÉNAU [1076] utilisait cette méthode pour purifier l'insuline.

Cependant, d'après SHOULE et WALDO [1215], une dialyse très prolongée fait traverser la membrane à une insuline très pure.

ÉLECTRODIALYSE. — Nous avons noté plus haut les premières tentatives de purification de l'insuline par électro-dialyse [843].

D. — Adsorption.

L'insuline, surtout en milieu acide, est facilement adsorbée par les corps poreux, et sa défixation est souvent difficile.

BEST et MACLEOD [142] signalent son adsorption par le kaolin, le charbon de bois.

PIPER, ALLEN, MURLIN [1102], SHOULE et WALDO [1215] confirment ces faits : l'insuline est adsorbée par les colloïdes de signe + ou de signe —.

Cette facilité d'adsorption présente deux conséquences importantes en pratique : a) l'adsorption du principe actif par la bougie quand on cherche à stériliser ainsi les solutions injectables ; b) l'entraînement de l'insuline par les précipités formés au sein de ses solutions.

a. — BEST et MACLEOD [142] ont essayé l'activité d'une solution d'insuline avant et après passage à travers une bougie Berkefeld :

Avant, 1 centimètre cube abaissait en 2 heures la glycémie du lapin de 0,125 à 0,042 pour 100 avec convulsions.

Après, 1 centimètre cube abaissait en 2 heures la glycémie du lapin de 0,130 à 0,072 pour 100 ; pas de convulsions.

DUDLEY [395] fait passer une solution d'insuline légèrement acide (pH 6,1) à travers une bougie Kieselguhr :

1 centimètre cube de solution non filtrée mettait en convulsions, un lapin de 1 600 grammes et abaissait sa glycémie au-dessous de 0,030 pour 100. Après filtration, 1 centimètre cube n'abaisse pas au-dessous de 0,071 pour 100 la glycémie d'un lapin de 2 300 grammes, et ne le met pas en convulsions.

La bougie est lavée avec une solution de $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H N/10}$, qui défixe le produit adsorbé : 1 centimètre cube de cette solution de lavage met en convulsions un lapin de 2 500 grammes avec glycémie inférieure à 0,031 pour 100.

En solution faiblement alcaline, l'insuline paraît susceptible de traverser les bougies sans adsorption notable : une solution d'insuline brute dans $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H N/10}$ traverse une bougie de Kieselguhr sans perdre notablement de son activité (DUDLEY [395]).

b. — L'entraînement de l'insuline par les précipités qui se forment, au sein de ses solutions, a pu servir de base à la méthode de préparation de MOLONEY et FINDLAY [986], qui utilisent l'acide benzoïque formé par addition d'HCl à du benzoate de soude.

En outre, on peut se demander si la plupart des réactions de précipitation, employées à la préparation de l'insuline, ne sont pas des réactions d'entraînement, l'insuline s'accolant aux précipités protéiques formés au sein des liqueurs par différents agents.

Le fait semble particulièrement net dans le cas des « picrates » d'insuline, ainsi que nous le verrons plus loin.

E. — Réactions de précipitation.

Leur étude est très compliquée, nous venons de le noter, par la facilité avec laquelle l'insuline est adsorbée et entraînée par les précipités formés au sein de ses solutions, et inactifs par eux-mêmes.

Un travail très complet sur la question a été publié par KIMBALL et MURLIN [685], dans le but d'améliorer les méthodes de préparation de l'insuline. Les auteurs n'ont pas essayé moins de 39 réactifs, sur une solution aqueuse d'insuline destinée à la clinique. Le précipité, s'il s'en formait un, était isolé, séché et redissous pour l'étude de son activité physiologique.

Les principales difficultés ont été rencontrées pour les précipitations par des liquides non miscibles à la liqueur aqueuse, ou pour certains réactifs, dont le précipité ne pouvait plus être séparé.

Quoi qu'il en soit, KIMBALL et MURLIN ont rassemblé leurs résultats dans un tableau, d'où il ressort que :

1° Les produits suivants ne précipitent pas l'insuline :

- Formaldéhyde.
- Éther éthylacétique.
- Benzène.
- Toluène.
- Tétrachlorure de carbone.
- Perchlorure de fer.
- Sulfate de cuivre.
- Sulfate de magnésium.
- Chloroforme.

2° L'action des corps ci-dessous est variable :

- Pyrogallol.
- Tanin.
- Acide picrique.
- Phénylhydrazine.
- Acétate de cuivre.
- Acétate de plomb basique.
- Éther de pétrole.

3° Les substances dont les noms suivent détruiraient l'activité de l'insuline ou du moins l'engageraient dans un précipité dont elle ne pourrait être libérée sans perte appréciable ou totale de son activité :

Chlorure de cadmium.
Acide phosphotungstique*.
Sulfate de soude.
Sulfate de zinc.
Acide phosphomolybdique.
Acétate d'urane.
Acétate de soude.
Bichlorure de mercure.
Iodure double de potassium et de mercure.
Brome.
Éther (?).

Cette opinion de KIMBALL et MURLIN [685] sur l'éther se distingue de l'opinion commune (rapportée plus haut).

4° On obtiendrait enfin des précipitations satisfaisantes avec :

Sulfate d'ammoniaque.
Chlorure de sodium.
Acide trichloracétique.
Acétone.
Alcool méthylique absolu (Voir plus haut).
Alcool éthylique absolu (Voir plus haut).
Alcool isopropylique.
Alcool N. butylique.
Alcool isoamylique.
Alcool caprylique.

Les plus importants de ces faits sont confirmés par SHOULE et WALDO [1215], qui retrouvent, dans le précipité, l'activité de la solution initiale, et, dans le filtrat, des polypeptides et des amino-acides.

Les précipitations répétées affaiblissent beaucoup l'activité du produit.

Des divers précipitants de l'insuline, certains méritent une étude spéciale :

a) SELS NEUTRES. — DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] ont montré que l'insuline était précipitée presque complètement par le *sulfate*

* Remarque sur l'acide phosphotungstique : BEST et MACLEOD [142] auraient déprotéiné à l'acide phosphotungstique et obtenu un produit abiurétique (Voir PÉNAU [1076]).

d'ammoniaque à demi-saturation (soit 47 grammes pour 100 centimètres cubes). C'est la méthode classique de la séparation de l'insuline dans l'extrait primitif. Il semble que le principe actif ne soit là qu'entraîné par le précipité protéosique.

D'après KIMBALL et MURLIN [685], le *chlorure de sodium* à saturation (35 grammes par 100 centimètres cubes) serait encore préférable au sulfate d'ammoniaque. Il s'élimine facilement par dialyse, et nous avons vu trois méthodes (MATTILL, PIPER, KIMBALL et MURLIN [945]; FENGER et WILSON [435]; et PÉNAU [1076]), employer ce mode de séparation du principe actif.

Il est curieux de voir le *sulfate de magnésium* classé comme non précipitant, le *sulfate de soude*, comme mauvais précipitant.

Les *sels de baryum* des acides faibles précipitent partiellement l'insuline (MOLONEY et FINDLAY [987]).

Le *sulfate de cuivre dilué*, non seulement ne précipite pas l'insuline, mais est un bon solvant pour son extraction (MOLONEY et FINDLAY [987]).

b) RÉACTIFS ORGANIQUES. — α . — *Alcools*. — Nous avons noté plus haut, à propos des solubilités, la façon de se comporter de l'insuline vis-à-vis des alcools *méthylque* ou *éthylque*, absolus ou dilués. Les alcools supérieurs, comme l'indiquent KIMBALL et MURLIN [685], précipitent l'insuline.

Les alcools *butylique normal* et *amylique* donnent une précipitation complète. MATTILL, PIPER, KIMBALL et MURLIN [945] ont trouvé particulièrement avantageux l'emploi de l'alcool amylique, qui précipite l'insuline sous forme d'une couche insoluble à la limite de séparation du liquide aqueux. Elle est débarrassée des sels, qui restent dissous dans l'eau.

Le mélange à parties égales d'alcool éthylque absolu et d'alcool amylique serait, pour les auteurs, le précipitant de choix.

β . — *Autres réactifs organiques*. — L'*acétone* a l'inconvénient de précipiter, en même temps que l'insuline, une substance hyperglycémisante, soluble dans l'alcool à 95° (« Glucagon » de KIMBALL et MURLIN [685]).

La *pyridine* (MOLONEY et FINDLAY [987]), ajoutée à une solution aqueuse d'insuline, dans une proportion de 50 à 75 pour 100, y précipite l'insuline, soluble dans un excès de pyridine, alors qu'elle est insoluble dans la pyridine anhydre.

L'*acide trichloracétique* à 2,5 pour 100 précipite 95 pour 100 de

l'activité de l'insuline (SHOULE et WALDO [1215], KIMBALL et MURLIN [685]).

Enfin, l'acide *picrique*, bien que noté par KIMBALL et MURLIN comme précipitant d'action variable, présente une grande importance pratique. DUDLEY [395] attira l'attention sur la valeur de l'acide picrique comme précipitant de l'insuline, qu'il sépare « quantitativement de ses solutions diluées ». Nous avons décrit, plus haut, le procédé de purification basé sur cette précipitation picrique en milieu dilué.

Le précipité picrique que DUDLEY appelle « picrate » d'insuline, n'est probablement qu'un précipité protéique entraînant l'insuline. Il se présente comme une poudre jaune sable, représentant du $1/12$ au $1/15$ du poids d'insuline brute qui a servi à la préparer, et possédant toute son activité. Il n'est que très peu soluble dans l'eau, mais se dissout facilement dans $\text{PO}_4\text{Na}^2\text{H N}/15$. L'insuline est reprécipitée de cette solution par les acides. Nous avons vu plus haut comment, de ce précipité picrique, on pouvait régénérer l'insuline par l'alcool chlorhydrique (« Chlorhydrate » d'insuline de DUDLEY).

Ce temps est d'ailleurs assez délicat, et souvent l'acidité doit être très supérieure à celle indiquée par l'auteur (PÉNAU [1076]).

Le « picrate d'insuline » est soluble dans l'alcool et surtout dans l'acétone à 70° , comme l'ont montré DODDS et DICKENS [375], et c'est le principe de leur nouvelle méthode de préparation, appliquée au pancréas de poisson, puis au pancréas de bœuf.

F. — Action de la chaleur.

L'extrait pancréatique primitif de BANTING et BEST [100] perd son activité après ébullition.

Nous avons vu que certains auteurs, tel GARDIN [486], avaient obtenu des extraits actifs, par décoction du pancréas.

PAULESCO [1068, 1072], par contre, avait noté la résistance du principe actif à une température de 50° , mais sa destruction partielle pour une température de 70° , et totale à 94° .

D'après BEST et MACLEOD [142], un chauffage modéré ne modifie pas sensiblement l'activité de l'insuline, du moins en réaction faiblement acide (pH entre 5 et 6). On peut chauffer au bain-marie bouillant 10 minutes sans que l'activité diminue sensiblement. L'ébullition à feu nu détruirait l'activité en trois minutes. On peut donc, concluent les auteurs, employer l'eau acidulée chaude pour extraire l'insuline

du pancréas. Nous avons vu que cette méthode avait été essayée avec d'assez bons rendements (BEST et SCOTT [144]) (Voir plus haut).

HAGEDORN [545] a vu une solution d'insuline de pH 2 garder son activité après 24 heures à 37°.

D'après CHEADLE [280], l'insuline en solution N/100 (pH 2) peut être autoclavée 20 minutes à 125° sans perdre plus de 25 pour 100 de son activité. L'activité est complètement détruite, dans les mêmes conditions, pour pH 4.

La stabilité de l'insuline à la chaleur, en milieu acide, est confirmée par DUDLEY [395] (SO_4H^2 N/10), par DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] (HCl N/10), par PIPER, ALLEN et MURLIN [1102] et par MATTILL, PIPER, KIMBALL et MURLIN [945] (HCl 5N).

Par contre, en milieu légèrement alcalin, elle est rapidement inactivée (DUDLEY [395]).

Quand elle est adsorbée, l'insuline résiste bien à la chaleur. Mêlée, sèche, à du phénol, et en l'absence d'eau, son activité est à peine diminuée à 200° (MOLONEY et FINDLAY [987]).

G. — Action des rayons ultra-violet et des rayons X.

D'après NITZESCU [1024], des solutions d'insuline, exposées pendant trois heures aux rayons ultra-violet, ou pendant une heure aux rayons X, n'ont rien perdu de leur activité sur la glycémie du lapin. Ce fait présente un intérêt pratique considérable au point de vue de la stérilisation des solutions d'insuline.

H. — Action des acides.

Nous avons noté plus haut la solubilité de l'insuline dans les acides dilués, et sa solubilité dans certains acides organiques concentrés (acide acétique).

DUDLEY [395] a observé la précipitation de l'insuline pour une acidité correspondant à 3,3 pour 100 de HCl. Le produit précipité est très actif.

MOLONEY et FINDLAY [987] ont observé cette précipitation pour une acidité de SO_4H^2 N/5. Le précipité était soluble dans un excès d'acide.

En milieu HCl 5N (MATILL [945]) l'insuline est encore stable, même à chaud.

L'ébullition prolongée avec $\text{SO}^2\text{H}^2 \text{ N/10}$ diminue beaucoup l'activité de l'insuline.

Les acides minéraux concentrés la décomposent.

L'acide nitrique la précipite et le précipité disparaît à chaud (WIDMARK [1336]).

I. — Action des alcalis.

D'après DUDLEY [395], l'activité d'une solution d'insuline dans la soude N/10 disparaît en 1 heure et demie à 37° ; en 10 minutes à 100° dans le carbonate de soude N/10 .

MOLONEY et FINDLAY [987] ont observé la disparition complète de l'activité au bout de 2 heures à $\text{pH } 14$, au bout de 16 heures à $\text{pH } 13$, à la température ordinaire.

L'action des alcalis sur l'insuline a été étudiée surtout par WITZEMANN et LIVHIS [1367]. Ces auteurs ont confirmé l'inactivation de l'insuline par les alcalis caustiques, même en solution N/10 et à froid. La perte d'activité est définitive. L'addition de HCl au produit ne lui restitue pas son activité.

Avec l'ammoniaque, des faits très curieux ont été constatés :

À la température du laboratoire, l'ammoniaque, même en solution N/2 , inactive l'insuline en 6 à 7 jours. Mais cette inactivation est réversible. L'addition d'acide rend au produit une activité égale ou même supérieure à l'activité initiale. Cette réactivation est instantanée.

Si, à l'ammoniaque, on ajoute une trace d'alcali caustique, KOH ou NaOH en quantité absolument insuffisante pour que leur seule action détruise l'insuline, l'activité du produit disparaît définitivement. L'addition d'acide ne lui rend pas ses propriétés physiologiques.

Il y aurait là comme un phénomène de catalyse : les traces d'alcali caustique, insuffisantes pour agir directement, auraient joué le rôle d'agents catalytiques accélérateurs sur une réaction qui est peut-être une auto-hydrolyse, suggèrent WITZEMANN et LIVHIS [1367].

D'après ces mêmes auteurs, le phosphate disodique, le carbonate de soude, le bicarbonate de soude ne feraient qu'activer légèrement l'insuline, réactivée ou même hyperactivée par addition de HCl .

Il ne nous appartient pas de discuter, ni même d'interpréter ces faits très curieux, qui ne paraissent avoir été repris jusqu'ici par aucun autre chimiste. Ils ne sont pas sans faire songer aux phénomènes connus d'inactivation ou d'« empoisonnement » des enzymes.

J. — Action des réducteurs et des oxydants (SHOULE et WALDO [1215]).

L'insuline est inactivée définitivement par les oxydants doux (solution très étendue d'eau oxygénée et de permanganate de potassium) et par les réducteurs, comme le bisulfite de soude, l'anhydride sulfureux, l'hydrogène, le chlorure stanneux.

K. — Action des ferments protéolytiques.

La première note de BANTING et BEST [100] rapporte que l'activité de leur extrait disparaît après contact de 2 heures, en solution légèrement alcaline, avec du suc pancréatique. Cette action des ferments digestifs sur l'insuline explique la longue suite d'échecs qui ont marqué la recherche de la sécrétion interne du pancréas, ainsi que l'insuccès des traitements par voie digestive.

DUDLEY [395] a vu l'insuline détruite à 37° par la trypsine en 2 heures; par la pepsine en 1 heure. D'après SHOULE et WALDO [1215], 3 000 unités d'insuline ont perdu les 4/5 de leur activité, après 2 heures d'étuve à 37°, en présence de 10 milligrammes de trypsine. La papaïne (WITZEMANN et LIVHIS [1366]) détruit également l'insuline. L'insuline n'est pas inhibée par les produits de sa digestion tryptique.

EPSTEIN [422], ROSENTHAL, MECHLING et DE BECK [424] ont observé des faits remarquables au sujet de l'action des ferments protéolytiques sur l'insuline. L'insuline, inactivée par contact avec la pepsine en milieu acide, retrouve son activité si le mélange est exactement neutralisé. L'inactivation de la trypsine se produit pour un pH supérieur à 4,6 et surtout en réaction alcaline. Que la température soit de 3°, de 18° ou de 37°, le phénomène est presque immédiat, ce qui n'est guère en faveur d'une action protéolytique.

La réaction semble quantitative et correspondrait à l'inactivation d'une unité physiologique par 0^{mg},003 de trypsine purifiée.

En ramenant, par acidification, le pH vers les réactions acides, au-dessous de 4,6, l'insuline peut être régénérée ou dissociée. Cette réactivation a été possible après 42 heures de contact de l'insuline avec la trypsine.

Le sérum sanguin, dont l'action antitryptique est bien connue, n'empêche pas l'action de la trypsine sur l'insuline.

Aussi les auteurs pensent-ils, non pas à une action protéolytique, mais à une combinaison analogue à celle qui unit la trypsine et la safranine.

Pour le complexe trypsine-insuline, ils proposent le nom de « Trypsuline ». Cette « trypsuline » a perdu tout pouvoir protéolytique. Elle garde la propriété qu'a la trypsine de coaguler le lait.

L. — Réactions colorées.

Les auteurs sont assez partagés sur les réactions colorées de l'insuline.

A coup sûr, l'insuline ne donne aucune des réactions colorées de l'adrénaline (BEST et MACLEOD [142]).

La recherche a surtout porté sur les réactions colorées des matières albuminoïdes, les précipitations de l'insuline faisant songer à un corps de cette classe :

La réaction du biuret : Même très purifiée, l'insuline donne la réaction du biuret en violet pourpre ; Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Seuls, BEST et MACLEOD [142] signalent comme abiurétique l'insuline préparée à partir du pancréas de raie, et un produit obtenu à partir du pancréas de bœuf par l'acide phosphotungstique et gardant toute son activité.

La réaction xanthoprotéique (caractérisant les noyaux aromatiques) est positive d'après SHOULE et WALDO [1215], d'après BEST et MACLEOD [142] et d'après WIDMARK [1336], donnant une coloration orange très nette.

La réaction de Millon, caractérisant la tyrosine dans les constituants de l'insuline, est positive d'après SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224], et d'après SHOULE et WALDO [1215]. Cette réaction est faible pour le « chlorhydrate » d'insuline de DUDLEY [395].

La réaction glyoxylique (ou de Hopkins et Cole) n'a pas été trouvée par SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224], par DOISY et WEBER [378], ni par SHOULE et WALDO [1215]. Elle eût caractérisé le tryptophane. Sur des produits moins purifiés, BEST et MACLEOD [142] avaient trouvé une réaction pourpre faible, masquée par le brunissement de la liqueur.

La réaction de Pauly, caractéristique du noyau imidazol, a été trouvée fortement positive par DUDLEY [395].

PIPER, ALLEN, MURLIN [1103 et 1104] affirment que leurs produits, obtenus par perfusion ou par percolation, ne donnent pas ces réactions des albuminoïdes.

SHOULE et WALDO [1215] ont trouvé négative la réaction de Molish, qui décèle la présence de groupements hydrocarbonés dans la molécule protéique.

Enfin, d'après ABDERHALDEN [2], la réaction à la ninhydrine est négative pour une à deux minutes de chauffage avec l'insuline purifiée.

Si la réaction a été précédée d'un chauffage d'une minute avec HCl N/10, suivi de neutralisation exacte, elle est positive immédiatement, comme si le chauffage en milieu acide avait séparé un produit à réaction positive, sans perte d'activité. ABDERHALDEN envisage l'ouverture d'un anneau.

M. — Composition élémentaire.

La présence de C, H et O dans l'insuline est évidente (ISCOVESCO et BOUGE [640]).

La présence d'azote est également facile à démontrer. La teneur en azote serait de 14 pour 100, d'après DOISY et WEBER [378]. Pour PIPER, MATILL et MURLIN [1104], l'activité de l'insuline serait en raison inverse de sa teneur en azote.

La présence du soufre est démontrée par DUDLEY [395] et par SHOULE et WALDO [1215].

Pour un « sulfate d'insuline » préparé par une méthode analogue à celle de DUDLEY pour le « chlorhydrate », CRUTO [341] donne la composition élémentaire suivante :

$$\begin{array}{ll} \text{C} = 47,73. & \text{S} = 1,73. \\ \text{H} = 7,27. & \text{O} = 22,84. \\ \text{N} = 14,53. & \text{SO}_4\text{H}^2 = 5,90. \end{array}$$

L'insuline purifiée ne contient pas de phosphore (DOISY, SOMOGYI, SHAFFER [377], DUDLEY [395]). Cependant, ISCOVESCO [640] en signale dans une préparation sans doute incomplètement purifiée et WINTER et SMITH [1356], dans le produit extrait par eux de la levûre de bière.

N. — Hypothèses sur la nature chimique et la structure de l'insuline.

Comme nous l'avons remarqué en plusieurs points de ce travail, le composé dénommé « insuline » est encore loin d'être isolé, en admettant même qu'il existe en tant que corps défini. Par ses caractères de solubilité et de précipitation, l'insuline se rapproche des

albumoses, et les produits de décomposition de cette albumose hypothétique ont été recherchés par plusieurs auteurs.

La dialyse très prolongée, à travers parchemin ou à travers colloïdion, laisse passer une insuline extrêmement pure contenant peu d'azote, peu de soufre. On y a trouvé de la cystine et de la tyrosine (SHOULE et WALDO [1215]). A l'hydrolyse d'un produit très pur, DOISY et WEBER [378] ont trouvé 10 pour 100 de tyrosine et 13 pour 100 de cystine.

10 pour 100 de l'azote total est sous forme ammoniacale; 70 pour 100 sous forme d'azote aminé. SHOULE et WALDO [1215] ont trouvé des chiffres du même ordre.

Si nous rassemblons les faits établis, il nous semble que 3 hypothèses seulement demeurent possibles :

a. — L'insuline est réellement un composé de la classe des protéoses. Telle est l'opinion de WIDMARK [1336], de SHOULE et WALDO [1215], de SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224], ces derniers travaillant sur des produits dont l'unité lapin est inférieure au 1/20 de milligramme.

b. — L'insuline est un composé de nature encore indéterminée, peut-être un polypeptide, qui est adsorbé avec la plus grande facilité par les précipités de protéoses. Ce sont ces produits parasites, mais de propriétés physiques voisines, qui donneraient les réactions des protéiques; peut-être doit-on leur rapporter la présence de soufre organique. La substance active, de poids moléculaire assez faible, contiendrait le noyau histidine (DUDLEY [395]). Dans cette hypothèse, les produits si actifs, préparés par SOMOGYI, DOISY et SHAFFER [1224], comprendraient encore une grosse masse de produits parasites, et la substance active serait d'une puissance invraisemblable (quelques millièmes de milligramme par unité-lapin).

Pour GANASSINI et GERBINO [485], le produit actif serait du groupe de la jecorine. IZAR [644] le rapproche de la guanidine.

c. — L'insuline ne serait pas un corps défini, mais un groupement, une fonction susceptible de s'accoler à diverses molécules, leur conférant ainsi l'« effet insuline ». Telle est l'interprétation de WITZEMANN et LIVHIS [1366].

Ce groupement persisterait avec son effet dans plusieurs étapes de la dislocation protéique.

Cette hypothèse expliquerait l'aspect quelque peu protéiforme des préparations d'insuline, groupées par les auteurs suivant 3 types principaux :

1° Le type protéique (Insuline de DOISY, SOMOGYI et SHAFFER) qui donne, en violet bleu, la réaction du biuret.

2° Le type peptone polypeptide (Insuline de COLLIP purifiée) qui donne, en violet rouge, la réaction du biuret.

3° Le type abiurétique (Insuline de raie, et produit extrait du précipité phosphotungstique par BEST et MACLEOD [142].

IV. — CONSERVATION

Nous n'avons trouvé, à ce sujet, que de très brèves indications dans les auteurs.

BANTING et ses collaborateurs [100] ont pu conserver une semaine à la glacière, et sans perte d'activité, leur extrait primitif, tandis que la « Pankreashormon » de ZUELZER était, dès ce temps, notablement altérée [459].

MATTILL, PIPER, KIMBALL, MURLIN [945] ont conservé 5 mois, PIPER, ALLEN, MURLIN [1102 et 1104], 4 mois et demi, sans perte d'activité, des solutions aqueuses de pH 5,7, en présence de 0,1 pour 100 de tricrésol.

FENGER et WILSON [435] ont conservé plusieurs mois une insuline en poudre préparée par la méthode de DOISY, SOMOGYI et SHAFFER [377] légèrement modifiée (Voir plus haut).

GRAFE [531] note qu'une insuline hollandaise ne s'est pas conservée plus de six mois.

LAQUEUR [760] estime que les produits convenablement purifiés se conservent au moins 7 mois.

La meilleure conservation serait obtenue pour un pH voisin de 4 et en présence de 0,1 pour 100 de tricrésol (MATTILL, PIPER, KIMBALL [945]).

La rareté des indications données par les auteurs sur la conservation de l'insuline nous autorise à présenter les quelques observations personnelles suivantes :

Malgré l'inconvénient d'un titrage très incertain à l'origine, la technique nous étant alors peu familière, malgré le petit nombre des essais, limités aux quelques centimètres cubes conservés au fond d'un tiroir, les résultats suffisent à prouver qu'un produit, même très grossier et même en solution, peut garder son activité, sans

diminution notable, pendant près de deux ans. Les essais ont porté sur des produits préparés par la méthode de Toronto, citée plus haut (extraction par l'alcool acide et précipitation alcoolique fractionnée). Le précipité obtenu en amenant à 92° le titre de la liqueur alcoolique, lavé à l'éther et séché, fut repris par l'eau acidulée N/1000 et tricerésolée 3 pour 1000, donnant une solution limpide, mais colorée, d'un jaune ambré. Deux séries d'essais sont à mentionner :

PRODUIT *i/g* α . — Une série *i/g* α fut purifiée en reprecipitant par une solution titrée de NaOH correspondant exactement à la solution acide dissolvante, en redissolvant ensuite le précipité isolé dans la liqueur acidulée N/1000 et tricerésolée. Cette mise en solution n'eut lieu que deux mois et demi après le début de la préparation et le liquide fut abandonné à la température du laboratoire dans une fiole en verre coloré bouché émeri.

En avril 1924. — 8 mois et demi après le début de la préparation, 6 mois après la mise en solution du précipité :

12 centimètres cubes* du liquide tuent en 2 heures, après crises convulsives violentes, un lapin de 2 kilogrammes.

En novembre 1924. — 15 mois après le début de la préparation, 1 an après la mise en solution du précipité :

2 centimètres cubes du liquide abaissent de 1^{gr},025 à 0^{gr},45 par litre, en 1 heure, la glycémie d'un lapin de 1000 grammes et le mettent en convulsions au bout de 1 heure et demie.

En décembre 1924 :

2 centimètres cubes du liquide abaissent de 1,05 à 0,45 en 1 heure la glycémie d'un lapin de 1500 grammes et le mettent en convulsions violentes en 1 heure et demie.

1 centimètre cube du liquide met en crises violentes, en 2 heures, un lapin de 1500 grammes.

1 centimètre cube du liquide abaisse de 1,30 à 0,75 en 1 heure, puis à 0,65 en 2 heures, la glycémie d'un lapin de 2000 grammes.

1 centimètre cube abaisse de 1,30 à 0,70 en 1 heure la glycémie d'un lapin de 1800 grammes et le met en crises convulsives violentes au bout de 2 heures.

1^{cc},5 du liquide abaisse de 1,30 à 0,65 la glycémie d'un lapin de 3 kilogrammes.

* Nous avons injecté cette dose massive, croyant que le produit avait perdu presque toute son activité.

En somme, l'unité-lapin est représentée par un volume de l'ordre de 1 centimètre cube.

En mai 1925. — 21 mois après le début de la préparation, 18 mois et demi après la mise en solution du précipité :

1 centimètre cube du liquide abaisse de 0,92 à 0,89 en une demi-heure, à 0,69 en 1 heure, à 0,65 en 1 heure et demie, à 0,45 en 2 heures, à 0,39 en 2 heures et demie, la glycémie d'un lapin de 1900 grammes. L'animal se montre somnolent à partir de la première heure, puis parésié vers la deuxième heure. Malgré l'hypoglycémie, il ne présente pas de crises convulsives.

En résumé, la préparation *i/9* α a gardé son activité près de deux ans après sa préparation, plus de 18 mois après sa mise en solution. L'activité, autant qu'on puisse en juger sur un essai, n'a pas sensiblement varié de novembre à mai (6 mois).

PRODUIT *i/10-13*. — Une préparation *i/10-13*, obtenue en joignant les produits de 4 séries (août 1923), fut également conservée près de deux ans. Abandonné pour diverses raisons, le précipité dans l'acool à 92° ne fut recueilli que 68 jours après le début de la préparation (octobre 1923). Dissous dans l'eau tricrésolée, acidulée N/1000, il donne un liquide limpide, jaune ambré, réparti aussitôt en ampoules de 1 et 2 centimètres cubes en verre non coloré, conservées dans une boîte à la température du laboratoire.

En octobre 1923, le lendemain de la mise en solution :

1 centimètre cube du liquide est injecté à un lapin de 1600 grammes. L'animal est en convulsions au bout de 1 heure et demie. Il meurt 4 heures après l'injection, malgré l'administration de 2 grammes de glucose.

L'activité du produit est confirmée par le D^r BAUDOUIN.

1 centimètre cube du liquide met en convulsions un lapin de 2450 grammes au bout de 1 heure et demie.

0^{cc},8 du liquide met en convulsions un lapin de 2500 grammes au bout de 3 heures.

Le titre de la solution paraît donc de l'ordre de 2 unité-lapin par centimètre cube.

En décembre 1923. — 4 mois après le début de la préparation, 6 semaines après la mise en solution :

1^{cc},3 du liquide met en convulsions, au bout de 2 heures, un lapin de 2600 grammes.

2 mois après (26 janvier 1924) :

3 centimètres cubes du liquide mettent en convulsions, au bout de 2 heures un quart, un lapin de 2 750 grammes. Après une série de 4 crises violentes, l'animal n'est remis que par injection de glucose et d'adrénaline.

1^{cc},5 du liquide abaisse de 0,93 à 0,40 en 1 heure et demie, la glycémie d'un lapin de 1 800 grammes et le met en convulsions violentes à ce moment. Plusieurs crises convulsives intenses sont traitées par injection de glucose et d'adrénaline. L'animal est trouvé mort le lendemain, dans sa cage, raidi dans la position des convulsions hypoglycémiques.

En avril 1924. — 8 mois après le début de la préparation, 6 mois après la mise en solution :

1 centimètre cube du liquide met en convulsions violentes, au bout de 2 heures, un cobaye de 445 grammes qui est guéri par le glucose.

Entre temps, quelques ampoules du produit i/10-13 ont été employées en clinique.

En mai 1925. — 21 mois après le début de la préparation, 19 mois après la mise en solution, les ampoules présentent un léger dépôt blanchâtre.

0^{cc},8 du liquide abaisse de 1,20 à 1,05 en une demi-heure, à 0,70 en 1 heure, à 0,65 en 1 heure et demie, à 0,38 en 2 heures, la glycémie d'un lapin de 1 700 grammes qui est mis en convulsions au bout de la troisième heure, et guéri par une injection de glucose.

1^{cc},25 du liquide abaisse de 1,025 à 0,56 en une demi-heure, à 0,35 en 1 heure, à 0,34 en 1 heure et demie, à 0,37 en 2 heures (sang pris au cœur) la glycémie d'un lapin de 2 500 grammes et le met en convulsions violentes 2 heures et demie après l'injection. Malgré l'administration de glucose (3 grammes) et d'adrénaline (1/2 milligramme) sous la peau et dans les veines, l'animal meurt dans le coma.

En résumé, 21 mois après la préparation du produit, 19 mois après sa mise en solution, l'insuline a gardé son activité ; et le titre physiologique de la solution paraît du même ordre qu'au début.

Remarque. — Sauf exception signalée, l'insuline a été injectée sous la peau, à des animaux à jeun depuis 18 à 20 heures. Les dosages de glucose dans le sang ont été faits par la méthode de Folin et Wu, sur 1 centimètre cube de sang.

Ces quelques faits, très incomplets, nous le reconnaissons volontiers, et issus du hasard d'un rangement de laboratoire, ne montrent pas

moins clairement la stabilité réelle des solutions d'insuline, fussent-elles impures et assez mal préservées, pourvu qu'elle soient en milieu acide (ici pH environ 3) et à l'abri des contaminations massives*.

L'usage clinique de l'insuline en poudre ne s'impose donc nullement et la mise en ampoules ou en fioles stérilisées et hermétiques d'une solution d'insuline purifiée, légèrement acide (pH de 3 à 4), stérile et, par précaution, additionnée d'une trace d'antiseptique, assure une conservation suffisamment garantie. Bien entendu, les facteurs ordinaires d'altération des médicaments organiques : chaleur, lumière, et, pour les poudres, humidité, sont, de préférence, à éviter soigneusement.

Il serait à souhaiter que des travaux plus complets fussent publiés sur la question.

V. — TITRAGE PHYSIOLOGIQUE

Il peut sembler illogique d'étudier le titrage physiologique des préparations d'insuline avant leurs propriétés pharmacodynamiques. Il nous a cependant paru difficile de séparer ce titrage de l'ensemble des opérations allant de la matière première au produit utilisé en clinique.

Détachant ici du sujet les considérations théoriques d'ordre purement physiologique, nous ne ferons figurer, dans le présent chapitre, que les méthodes utilisées pratiquement et industriellement, remettant au chapitre pharmacodynamique l'exposé et la discussion des diverses méthodes proposées et non retenues par l'usage.

TEST D'ACTIVITÉ. — L'impossibilité de caractériser l'insuline autrement que par ses effets physiologiques, notre ignorance, du moins provisoire, de son individualité chimique, et l'incapacité où nous sommes de baser une méthode régulière de dosage sur aucune de ses propriétés physiques, chimiques ou même biologiques *in vitro*, ont rendu nécessaire son titrage physiologique sur l'animal vivant.

Malgré notre affectueux respect pour le P^r DESGREZ, il nous semble difficile d'admettre le dosage par pesée d'un produit chimiquement indéterminé, d'un rendement inconstant suivant les préparations, et dont l'activité physiologique, à poids égal de produit, varie largement.

Les auteurs qui proposent le dosage pondéral de l'insuline ne reconnaissent-ils pas implicitement cette critique quand ils écrivent

* Ces observations ont fait l'objet d'une note à la *Société de Biologie*, le 23 janvier 1926 (voir C. R. S. B. 1926-94-178).

(DESGREZ, BIERRY, RATHERY [365]) : « Il est bien certain que si la poudre d'insuline est plus active » (que l'effet prévu sur le chien), « on indiquera la dose suffisante pour produire, chez le chien, la baisse de la glycémie indiquée plus haut comme « test d'activité ».

Il semble qu'il n'y ait qu'une différence de mots entre le titrage physiologique en unités lapin et le « Test d'activité », et l'on nous permettra de confondre ces deux termes.

Des nombreux critères proposés pour titrer l'insuline, deux seulement méritent qu'on s'y arrête* :

1° L'équivalence d'un poids d'insuline et d'un poids de glucose dont l'insuline permette l'utilisation chez l'animal normal, ou la tolérance chez l'animal diabétique. Les faits qui se rapportent à cette équivalence seront étudiés au chapitre pharmacodynamique : la correspondance entre les chiffres de glucose et d'insuline est trop approximative pour servir de base solide à un dosage. Aussi la pratique n'a-t-elle retenu dans cette méthode, par ailleurs fort intéressante, qu'un moyen de vérification. Qu'il nous suffise ici de l'avoir citée.

2° L'action de l'insuline sur la glycémie de l'animal normal et l'apparition de symptômes typiques, témoignage peut-être aussi imprécis en réalité que le précédent, a réussi néanmoins à s'imposer, et pratiquement, dans tous les pays du monde, et du moins provisoirement, on ne compte plus l'insuline qu'en « unités cliniques », rapportées elles-mêmes à l'unité-lapin que nous allons maintenant étudier.

Action de l'insuline sur la glycémie du lapin. — Comme nous l'avons vu dans la partie historique, l'insuline injectée sous la peau du lapin normal abaisse sa glycémie de façon notable, et les physiologistes de Toronto utilisèrent ce phénomène dès 1922 [105] pour caractériser l'activité de leurs extraits et en pousser la purification. L'observation initiale est due à COLLIP.

La faiblesse du taux du sucre sanguin s'accompagne, pour une valeur de 0,045 pour 100 environ, d'un syndrome typique, disparaissant presque instantanément quand on injecte à l'animal une solution de glucose. Dans le chapitre pharmacodynamique, nous étudierons par le détail cette chute de glycémie et les symptômes qui l'accompagnent.

Sur ces deux faits essentiels : chute de glycémie, et symptômes

* Nous ne ferons que noter le mode de titrage proposé par VEGLIN, DUNN et TOMPSON [1317], et basé sur la dose léthale pour des rats standardisés et conservés dans des conditions déterminées de régime et de température.

caractéristiques pour une glycémie assez basse, repose le principe de toutes les méthodes physiologiques utilisées pratiquement au titrage des préparations d'insuline.

1° — LES ÉLÉMENTS DU TITRAGE

A. — *Le réactif : le lapin.*

En pratique, c'est au lapin qu'on s'adresse. Il est l'animal type, ce qui n'empêche pas de vérifier les résultats sur le chien normal ou dépancréaté, et finalement, sur des diabétiques humains, réagissant de façon connue à un produit antérieurement étalonné.

Les résultats variant avec un grand nombre de facteurs, il n'est pas sans intérêt de les préciser. CLOUGH, ALLEN et ROOT [291] s'y sont attachés spécialement.

a. — Choix des animaux. — En raison des facteurs de variation individuelle, qui sont considérables, les animaux doivent être choisis avec soin.

Le poids indiqué généralement est 2 kilogrammes.

Si quelques auteurs, dont PÉNAU et SIMONNET [1078], sont inclinés à penser que l'action de l'insuline varie comme l'inverse du carré du poids de l'animal, BLATHERWICK, LONG, BELL, MAXWELL et HILL [168] estiment que l'action est inversement proportionnelle au poids de l'animal. Un même sujet, au fur et à mesure qu'il devient plus lourd, réagirait toujours de même pour une dose équivalente d'insuline par kilogramme. Quand son poids a doublé, la dose nécessaire pour le mettre en convulsions double également.

MACLEOD, après avoir soutenu qu'il n'existait pas de rapport défini entre le poids de l'animal et la dose injectée [900], admet maintenant une proportionnalité, puisqu'il fait intervenir le poids dans sa formule d'essai pharmacologique (MACLEOD et ORR [908 et 909]) (Voir p. 209).

Le sexe importe peu. Nous avons personnellement constaté que, dans une même portée, les femelles réagissaient plus facilement que les mâles à poids égal.

On ne doit employer que des lapins sains, adultes de poids constant, ou jeunes en croissance régulière.

L'espèce n'est pas sans influencer : les albinos réagissent moins bien que les lapins gris ou noirs. Ainsi CAMMIDGE et HOWARD [241] expliquent-ils que l'insuline titrée aux Indes, sur des lapins de l'Himalaya (albinos), paraisse physiologiquement moins active qu'en Europe ou en Amérique.

b. — La glycémie initiale à jeun doit être normale. (Le lapin présente assez souvent une hypoglycémie par coccidiose.)

D'après EADIE [401], la glycémie normale du lapin est en moyenne de 0,116 pour 100 avec une limite de variation de $\pm 0,0082$ (dosage par la méthode de Shaffer-Hartmann).

D'après SCOTT et FORD [1202], la moyenne d'un grand nombre d'expériences a donné des valeurs allant de 0,118 à 0,123 pour 100.

D'après CLOUGH, ALLEN et ROOT [291], la glycémie doit être de 0,113 pour 100, avec écart permis de 0,017 pour 100 en plus ou en moins (maximum : 0,130 pour 100 ; minimum : 0,098 pour 100).

D'après PUTTER [1120], pour du sang pris au cœur, la moyenne est de 0,110 pour 100, avec maximum de 0,130. et minimum de 0,095 pour 100.

D'après WIECHOWSKI [1338], la moyenne de 100 lapins a donné une glycémie de $0,096 \pm 0,016$ pour 100.

Pour MACLEOD et ORR [909], sont seuls valables les résultats portant sur des lapins ayant une glycémie initiale d'au moins 0,10 pour 100 et d'au plus 0,125 pour 100.

En un mot, l'animal doit être normal dans tous les sens du terme (CLOUGH, ALLEN, ROOT [291]).

BLATHERWICK, LONG, BELL, MAXWELL et HILL [168] ajoutent que, pour présenter régulièrement les signes d'hypoglycémie, l'animal doit les avoir éprouvés au moins une fois déjà. C'est ce que les auteurs appellent l'« éducation » de l'animal aux convulsions hypoglycémiques.

Enfin, les animaux ne peuvent servir à nouveau, après un essai positif, qu'après une semaine de repos (PÉNAU et SIMONNET [1078-1082]) pendant laquelle ils reçoivent, au début, un régime suffisamment riche en orge pour leur permettre de refaire leurs réserves hydrocarbonées (BLATHERWICK [168]).

c. — Du régime de l'animal et de l'état de ses réserves hydrocarbonées (DELEZENNE, HALLION, LEDEBT [351]) dépendent en effet la glycémie initiale, la forme de la courbe et le temps d'apparition des symptômes hypoglycémiques. Plus la réserve de glycogène est grande

chez l'animal, plus rares et plus tardifs sont les signes d'hypoglycémie. Pour de petites doses d'insuline, la glycémie d'un animal riche en glycogène est à peine affectée, alors qu'elle est très abaissée si l'animal a des réserves abondantes de cet hydrate de carbone. Aussi la plupart des auteurs indiquent-ils l'emploi d'animaux à jeun depuis 18 (CLOUGH, ALLEN et ROOT [291]) à 24 heures (BANTING, BEST [107]; MAC CORMIK, MACLEOD [882]), jeûne destiné à réduire les réserves hydrocarbonées.

D'après BLATHERWICK, LONG, BELL, MAXWELL et HILL [168], si le régime, qui précède le jeûne et l'essai, comporte du foin sans orge (cendres alcalines), l'animal est moins résistant qu'avec un régime d'orge (cendres acides).

CLOUGH, ALLEN et ROOT [291] donnent un régime d'avoine et de carottes.

PÉNAU et SIMONNET [1082-1083] préfèrent ne pas mettre à jeun l'animal pour éviter la fonte inégale, suivant les saisons, de ses réserves hydrocarbonées.

Malgré ces précautions, tous les auteurs conseillent de faire l'essai sur plusieurs lapins, 3 au moins (MAC CORMIK, MACLEOD, NOBLE et O'BRIEN [882]); — 6 (PÉNAU et SIMONNET [1082]); — 10 au moins (Insulin Toronto [327]). MACLEOD et ORR [909] opèrent sur 9 lapins et ne retiennent que les résultats ne s'écartant pas de la moyenne de plus de 25 pour 100. BEST [141] conseille l'essai sur 20 à 30 lapins quand il s'agit de produits destinés à la clinique. CLOUGH, ALLEN et ROOT [291] estiment qu'en observant les détails prescrits dans le choix et la préparation de l'animal, les résultats sont pratiquement constants d'un animal à l'autre et les limites de variation de la glycémie ne dépassent pas 0,014 pour 100.

B. — Mode opératoire.

a. — **L'injection** sera faite dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans les veines, le résultat est à peine plus rapide et moins durable. Dans le muscle, l'absorption est un plus rapide que sous la peau.

b. — **Le terme de la réaction** étudiée sera, suivant les auteurs, le syndrome hypoglycémique ou la chute de glycémie. Pour beaucoup, les deux phénomènes, l'un confirmant l'autre.

α. LE SYNDROME HYPOGLYCÉMIQUE, que nous décrirons en détail au

chapitre pharmacodynamique, est caractérisé essentiellement par des convulsions toniques, ou plus généralement cloniques, précédées d'une période d'excitation ou d'abattement, suivant les individus, et suivie d'un état comateux. D'après la dose injectée et la richesse de l'animal en réserves hydrocarbonées, ou bien l'animal se remet spontanément; ou bien, après s'être remis, il retombe en crise, puis se remet; ou bien, enfin, après une série de crises, il meurt dans le coma. Les animaux très dépourvus en réserves de glycogène passent directement de l'abattement au coma, avec peu ou pas de convulsions.

Ce syndrome typique (convulsions et coma) se produit à peu près régulièrement pour une glycémie de 0,045 pour 100 (BANTING, BEST [104-105], MACLEOD [897]).

Nous reviendrons en détail, à propos des effets pharmacodynamiques de l'insuline, sur les rapports qui unissent la glycémie et l'apparition des crises.

Disons, dès maintenant, que le taux d'apparition des crises convulsives subit des variations individuelles assez considérables pour que l'observation d'un grand nombre d'animaux soit nécessaire pour un titrage valable.

D'après la méthode employée pour étalonner l'insuline LILLY [328], il faut qu'au moins 60 pour 100, mais pas plus de 70 pour 100 des lapins injectés aient présenté des signes convulsifs dans une période de 2 à 5 heures après l'injection.

Si DEPISH, HÜGLER et ÜBERRACK [354] estiment que l'observation des convulsions doit confirmer le titrage par étude de la glycémie, la plupart des auteurs estiment réciproquement que la seule observation des convulsions, portant même sur un grand nombre d'animaux, ne suffit pas pour établir un dosage physiologique valable, et doit être complétée par l'étude de la glycémie (DESGREZ, BIERRY, RATHERY [365], PÉNAU et SIMONNET [1077-1078], MACLEOD et ORR [909], PUTTER [1120]).

3. LA CHUTE DE LA GLYCÉMIE doit être observée dans des conditions déterminées. L'animal doit être laissé au repos, à jeun bien entendu pendant la durée de l'expérience. On peut le laisser boire.

La température du laboratoire ne doit pas dépasser 20°. Pendant les grandes chaleurs (30° et plus), l'animal devient plus sensible que le type normal pris pour étalon (PÉNAU et SIMONNET [1083]).

La glycémie est mesurée sur des prises de sang dont la technique n'est pas indifférente. CLOUGH, ALLEN et ROOT [291] la résument ainsi : L'animal est maintenu doucement en évitant de l'effrayer (hypergly-

cémie émotive). L'oreille est frictionnée pour la faire rougir, et passée à l'alcool, ou au besoin, touchée avec une goutte de xylol; les veines se gonflent. Dans la veine marginale de préférence, on enfonce une aiguille stérilisée à l'alcool. Par pressions successives, on fait refluer le sang vers l'aiguille en « trayant » la base de l'oreille. Le sang est recueilli sur oxalate de potassium pulvérisé et en agitant à mesure.

Pour notre part, nous recueillons le sang à la seringue, aiguille et seringue étant vaselinées. Malgré ces précautions, il n'est pas toujours possible d'éviter la coagulation extraordinairement rapide chez le lapin.

Quelques-uns de nos animaux, consciemment ou inconsciemment, après un très grand nombre de prises de sang (un même animal a déjà subi plus de 100 ponctions veineuses), contractent leurs veines dès que l'aiguille touche leur peau et la prise de quelques dixièmes de centimètres cubes de sang à l'oreille devient impossible. La ponction cardiaque est alors nécessaire; sa technique est décrite en détail par PUTTER [1120].

On peut encore opérer sur une goutte de sang prélevée sur papier filtre; et pratiquer le dosage par la micro-méthode de BANG.

La plupart des travaux américains ont utilisé la méthode de dosage de SHAFFER et HARTMANN. La majorité des auteurs français emploient la technique de FOLIN et WU. C'est celle que nous avons utilisée dans nos expériences. La méthode de BANG (microméthode), employée dans quelques laboratoires, a l'avantage de n'utiliser que très peu de sang, obtenu par une simple piqure. Elle nécessite, pour être exacte, un outillage délicat qu'on n'a pas toujours à sa disposition (Voir à ce sujet la thèse récente de THÉPÉNIER, Paris, 1924).

Le *temps des prélèvements* est également important. Il doit tenir compte de la forme de la courbe représentant la glycémie en fonction du temps.

Le début de la chute de glycémie est très rapide. La courbe s'abaisse brusquement, sans rapport avec la dose injectée. Après un palier ou un ralentissement, suivant la dose d'insuline et les réserves de l'animal, ou bien la courbe remonte lentement à une allure variable, ou bien, elle s'abaisse progressivement jusqu'à la mort.

Ces diverses alternatives, ces interférences de facteurs impossibles à déterminer exactement, montrent « qu'il est impossible de titrer physiologiquement l'insuline d'une façon précise en déterminant la glycémie à intervalles donnés après l'injection. Le dosage ne peut

être qu'approximatif. Le meilleur moyen consiste à mesurer la glycémie 90 minutes et 3 heures après l'injection sur l'animal à jeun depuis 24 heures » (MAC CORMIK, MACLEOD [882]).

La première détermination correspond à la brusque chute initiale. La seconde rend compte d'une action déjà partiellement épuisée, ou au contraire, s'aggravant par une chute progressivement continue de la glycémie.

c. — **Le produit** à essayer ne devra pas être injecté à une dose trop faible, incapable d'amener la glycémie au-dessous de 0,07 pour 100, disent CLOUGH, ALLEN et ROOT [291], ni à une dose trop forte, telle qu'elle dépasse de beaucoup la dose convulsivante. Plusieurs essais successifs sont donc nécessaires pour qu'un titrage ait quelque valeur et nous verrons quelles solutions ont été données au problème d'un dosage régulier.

D'un grand nombre de déterminations sur des animaux soigneusement étalonnés, PÉNAU et SIMONNET [1080] ont conclu qu'il était possible d'obtenir un dosage physiologique exact avec une approximation de $1/4$ d'unité physiologique.

2° — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS POUR UN TITRAGE EN UNITÉS

Munis de ces faits, pourtant assez incertains, les auteurs se sont efforcés d'évaluer leurs préparations en « unités » arbitrairement rapportées à tel ou tel critère.

Dans leur première communication sur ce sujet, BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD [104, 105, 897] prennent pour unité la quantité d'insuline susceptible d'abaisser, en 5 heures, au taux convulsivant de 0,045 pour 100, la glycémie du lapin de 2 kilogrammes à jeun depuis 24 heures. Telle est la première définition de l'*unité physiologique*, ou *unité-lapin-Toronto*.

Pour des raisons inconnues de nous, cette unité, pourtant bien faible, aurait été considérée comme trop forte en clinique, d'où la création d'une « unité clinique », fixée arbitrairement au tiers de l'unité-lapin, connue sous le nom d'unité clinique Toronto, et ainsi définie à propos de l'insuline Toronto [327] : « le tiers de la quantité nécessaire pour abaisser la glycémie au-dessous de 0,045 pour 100 et amener les convulsions, chez un lapin de 2 kilogrammes à jeun depuis 24 heures ».

Cette unité clinique est maintenant admise d'une manière univer-

selle. Elle a été adoptée comme *unité internationale* par le Congrès d'Edimbourg 1923.

Il est assez fâcheux que certains fabricants américains aient cru devoir surtitrer leurs préparations et modifier encore la valeur du terme « unité » déjà bien confuse. C'est ainsi que dans l'Iletin U, les unités indiquées sont de 40 pour 100 supérieures à leur valeur calculée comme précédemment (Voir CHEINISSE [281]).

N'ont qu'un intérêt historique :

L'unité kilo-lapin, rapportée non plus à un lapin de 2 kilogrammes, mais au kilogramme de lapin. Pratiquement, cette unité est la moitié de l'unité physiologique Toronto.

L'unité Rochester où n'est pas envisagée la valeur absolue de la glycémie, mais la grandeur de la chute de glycémie, la différence entre le niveau initial et le niveau au bout de 2 heures. L'unité lapin Rochester est définie par CLOUGH, ALLEN et ROOT [291], la quantité d'insuline amenant, en 2 heures, sur un lapin de 2 kilogrammes à jeun depuis 18 heures, une chute de glycémie de 0,070 en valeur absolue.

L'unité CHABANIER [261] qui prend comme dose unité celle qui abaisse de 60 pour 100 la glycémie d'un lapin de 2^{kg},5, à jeun depuis 16 heures. Cette unité tient donc compte, non plus de la chute absolue de la glycémie, mais de sa chute relative et centésimale.

L'unité française P. S. (PÉNAU et SIMONNET [1082-1083]) : Quantité d'insuline, qui, injectée à un lapin standard de 2 kilogrammes, non soumis au jeûne, fait tomber le taux de sa glycémie de 1,10 à 0,45 par litre en 2 heures suivant les conditions d'une méthode qui consiste à pratiquer toutes les heures une analyse d'un mélange à parties égales des sangs d'un lot de 6 lapins, et cela pendant 6 heures, en vue de déterminer la courbe de glycémie de ces animaux, ceux-ci étant soumis à une dose d'insuline inférieure à l'unité physiologique; puis à comparer la courbe de glycémie ainsi obtenue à un ensemble de courbes types préparées une fois pour toutes, correspondant à 1/3, 1/2, 2/3 et 1 unité physiologique. Cette unité est pratiquement égale à l'unité lapin Toronto, mais les circonstances de sa détermination sont particulièrement intéressantes par la suppression du facteur si incertain des temps de la prise de sang à tel ou tel moment.

Grâce à la comparaison avec des courbes établies précédemment, la valeur de la préparation est immédiatement située, et l'on évite les tâtonnements des méthodes ordinaires.

Voici par exemple comment conseillent d'opérer MAC CORMIK, MACLEOD, NOBLE et O'BRIEN [882] : « Si aucun des trois animaux injectés n'est arrivé en 3 heures au taux de 0,045 pour 100, on doit faire un second essai sur un autre lot d'animaux avec une dose double de la précédente. Ces faits sont insuffisants pour le calcul de la dose quand la glycémie n'atteint pas 0,045 pour 100. Si l'on a donné trop d'insuline dans le premier essai, on doit recommencer, en employant alors la moitié de la dose primitive ou moins encore ».

Comme PÉNAU, et SIMONNET, STROSS [1250] étudie surtout l'allure de la courbe, dans la partie qui s'étend de la deuxième à la quatrième heure. Les essais tels que la courbe remonte après la première heure correspondent à une dose trop inférieure à l'unité et ne sont pas à retenir. On injecte assez d'animaux avec des doses assez variées pour pouvoir observer : une action hypermaximale ; une action limite ; une action située au-dessous de la limite exigée (0,045 pour 100).

On peut ainsi déterminer la dose limite susceptible de provoquer l'abaissement de la glycémie à 0,045 pour 100 en 2 heures. Cette dose limite, rapportée au kilogramme de lapin, et multipliée par 2, donne l'unité physiologique Toronto.

Multipliée par $3/2$, elle donne l'unité clinique internationale déterminée au Congrès d'Edimbourg.

DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355] estiment que les crises convulsives se produisent, pour l'unité, dans les $3/4$ des cas. La glycémie a été notée 1 heure après l'injection. S'il ne se produit pas de crise, on la détermine à nouveau 4 heures après l'injection. L'unité physiologique sera la plus petite quantité d'insuline pour laquelle, non seulement la glycémie se sera abaissée jusqu'à 0,045 pour 100 ou au-dessous, mais pour laquelle aussi les $3/4$ des animaux injectés auront présenté des crises convulsives.

Si l'on ne tient compte que de la glycémie et non pas aussi des crises, la préparation est titrée au-dessus de sa valeur réelle [354].

PUTTER [1120] envisage à la fois la chute de glycémie et l'occurrence des crises convulsives. Les meilleures préparations sont, d'après lui, celles qui abaissent le plus la glycémie en déterminant le moins de signes convulsifs.

Enfin, MACLEOD et ORR [908 et 909], faisant entrer en ligne tous les termes de la définition et aussi la durée de l'hypoglycémie et le poids de l'animal, ont employé l'équation :

$$U \text{ (unités par centimètre cube)} = \frac{aw}{bc} \times 1,5$$

dans laquelle :

a = différence entre la glycémie initiale et la glycémie moyenne de 3 prises (1 heure et demie, 3 heures et 5 heures après l'injection).

b = différence entre la glycémie initiale et 0,045.

c = nombre de centimètres cubes injectés.

w = poids du lapin en kilogrammes.

Le facteur 1,5 représente le rapport entre l'unité physiologique originale, basée sur le lapin de 2 kilogrammes, et l'unité clinique, qui en est le $1/3 : \frac{3}{2} = 1,5$.

Mode opératoire : La glycémie initiale est déterminée sur le sang pris à la veine de l'oreille de 9 lapins à jeun depuis 24 heures. On n'utilise que des lapins dont la glycémie n'est pas inférieure à 0,1 pour 100 ou supérieure à 0,125 pour 100.

Un lapin reçoit la quantité présumée correspondre à 1 unité physiologique ; un deuxième, environ 50 pour 100 en plus ; les 7 autres reçoivent des doses variant d'un peu moins de 1 à un peu plus de 1/2 unité. On fait de nouvelles prises de sang 1 heure et demie, 3 heures et 5 heures après la piqûre et l'on dose le sucre. On fait la moyenne des résultats qui concordent à 25 pour 100 près. Si 4 des 9 résultats sont dans les limites, l'essai est valable. Sinon, on recommence l'essai le lendemain sur 9 autres lapins, en injectant la dose d'insuline qui a donné le meilleur résultat la veille.

3° CRITIQUE DE L'ÉTALONNAGE EN UNITÉS PHYSIOLOGIQUES

La méthode de l'évaluation de l'insuline en unités a été vivement critiquée. De cette discussion, nous ne rapporterons que les objections présentées par DESGREZ, BIERRY et RATHERY [363 et 365]. Elles sont de deux ordres :

a) Visant l'effet de l'insuline sur l'animal normal : la glycémie ne varie pas avec la dose, car une même dose produit des effets différents ; des doses différentes ne produisent pas des chutes de glycémie qui leur soient proportionnelles.

b) Visant la transposition des résultats de l'animal à l'homme, transposition qui n'est justifiée ni par la transposition de l'animal normal à l'animal diabétique, ni par la transposition de l'animal diabétique par extirpation du pancréas à l'homme spontanément diabétique.

I. Au premier groupe d'objections visant l'effet sur l'animal nor-

mal, PÉNAU et SIMONNET [1080] ont répondu en s'appuyant d'un très grand nombre d'expériences et en comparant les courbes d'hypoglycémie qui les représentent :

« *a*) Il est possible d'obtenir, avec des lapins convenablement préparés (égalité de taille, de poids, d'âge, de traitement), des réponses concordantes lorsqu'on leur administre les mêmes quantités d'insuline (étude de la chute en valeur absolue, ou en valeur pour 100).

« *b*) La sensibilité du dosage est supérieure à $1/4$ d'unité physiologique.

« *c*) Il n'existe pas dans la pratique du dosage d'écarts systématiques quand on passe du lapin normal au chien normal, si les conditions biologiques sont les mêmes.

« *d*) Il est possible d'appliquer au chien dépancréaté les données ci-dessus en notant toutefois que chez cet animal l'hypoglycémie est plus tardive et plus durable que chez le chien normal ».

II. Le second groupe d'objections est parfaitement judicieux, mais il peut s'appliquer à toutes les méthodes de dosage dites physiologiques.

L'adrénaline, la pituitrine, titrées physiologiquement, n'agissent pas forcément sur le malade comme sur l'animal de laboratoire ou l'organe isolé (œil de grenouille ou utérus de cobaye). Il n'est ni plus ni moins logique de prendre pour test de l'insuline une seule de ses propriétés : son pouvoir d'abaisser la glycémie.

En fait, BANTING, BEST, DOBBIN, GILCHRIST [107] ont comparé l'action d'une même insuline sur le lapin, le chien normal, le chien diabétique et l'homme diabétique. Malgré des variations individuelles notables, surtout chez les malades, le titrage en unités a donné aux auteurs des indications très suffisantes pour l'emploi clinique. La pratique confirme cette opinion.

Tenant compte cependant des critiques dont est passible l'étalonnage de l'insuline par sa seule action sur le lapin normal, nombre d'auteurs joignent systématiquement, à la méthode classique, l'étude de l'activité du produit sur le chien dépancréaté (PÉNAU et SIMONNET [1077-1078]) et sur le malade diabétique de tolérance connue. On suppose, dans ce cas, l'égalité de réaction pour des doses équivalentes chez un même sujet soumis au même régime (Iletin Lilly [328]; WOODYATT [1370], BLUM [181], LAQUEUR et SNAPPER [762, 763, 765]; DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355]). La valeur prédominante de l'étalonnage clinique de l'insuline par l'étude de son action

sur le diabétique humain, après essai préliminaire sur l'animal, bien entendu, a été chaudement défendue par LAQUEUR [761 à 763, 765], qui a engagé à ce sujet une longue polémique avec LÖWE [864 et 865]. LAQUEUR reconnaît d'ailleurs que des erreurs de 200 pour 100 sont encore possibles, malgré toutes les précautions prises.

DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355] font observer qu'il est bien difficile d'éviter les variations spontanées de tolérance au sucre que présentent d'un jour à l'autre les mêmes malades pour un même régime. Ces variations sont bien connues des cliniciens.

CONCLUSION. — Malgré ces opinions contradictoires, et tout en reconnaissant le défaut de la méthode de titrage par essai sur le lapin normal, défaut commun à toutes les méthodes de dosage physiologique — un pis aller, en attendant la possibilité du dosage pondéral, — cette méthode peut être considérée comme pratiquement suffisante, surtout si elle est complétée, comme le font les bons préparateurs, par un essai clinique. Elle est actuellement d'un usage universel, et les praticiens de tous les pays du monde emploient avec succès des insulines préparées par d'innombrables laboratoires, mais toujours étalonnées en « unités physiologiques internationales », définies plus haut.

D'après BEST [141], le « Medical Research Council » de Grande-Bretagne s'efforce d'établir un « chlorhydrate d'insuline » stable, qui, pris pour type, aurait valeur d'étalon officiel.

VI. — FORMES PHARMACEUTIQUES

L'insuline, une fois étalonnée, est prête pour l'usage clinique. Elle se présente sous deux formes : solide ou dissoute.

1. — L'insuline sous **forme solide** est ordinairement diluée dans du lactose et une petite quantité de chlorure de sodium. Elle se présente en tablettes stériles, dosées, qu'il suffit de dissoudre aseptiquement dans l'eau stérilisée au moment de l'emploi (HAGEDORN [545]), ou en poudre, dans une ampoule, à la façon des salvarsans (PÉNAU [1076], DESGREZ [359]). L'introduction d'eau stérilisée ou de sérum dans l'ampoule permet la dissolution de la poudre. On injecte la solution.

2. — L'insuline sous **forme liquide**, d'usage plus pratique et

maintenant presque général, se présente en ampoules, ou en petites fioles de 5 ou 10 centimètres cubes coiffées de caoutchouc, à travers lequel on peut aspirer à la seringue par ponction aseptique le volume nécessaire à l'injection. La solution a été obtenue en reprenant la poudre par l'eau généralement additionnée d'une petite quantité de tricrésol ou de phénol, et d'un pH de 3 à 4. Après étalonnage de la solution et dilution au volume nécessaire pour que l'unité de volume possède l'activité indiquée, la solution est stérilisée à la bougie et répartie en ampoules ou en fioles.

Voici, à titre documentaire, les opérations finales que subit l'insuline Lilly avant d'être livrée à l'usage clinique [328] :

« Le nombre d'unités-lapin ayant été approximativement déterminé, la solution est diluée environ à l'activité désirée, puis soumise à la vérification du Laboratoire de Toronto pour contrôle supplémentaire par des procédés un peu différents.

« En plus de l'étalonnage au moyen des animaux, des lots expérimentaux sont essayés sur des sujets humains. Autant que possible, chaque lot est essayé deux fois ou plus dans chaque clinique. Les résultats obtenus sont comparés avec l'étalonnage sur lapin. Si les résultats montrent des variations considérables avec l'essai sur animal, le lot est retesté à la fois sur l'animal et sur l'homme.

« Pour la répartition finale, on mélange une série de lots étalonnés sur la base de leur étalonnage, et l'on ajoute au besoin de l'eau stérile pour amener le produit à l'activité voulue. Le produit est alors soumis de nouveau à la vérification de l'unité et à la vérification de la stérilité ».

Ainsi terminerons-nous l'histoire physico-chimique et pharmaceutique de l'insuline.

CHAPITRE SECOND

CHAPITRE PHARMACODYNAMIQUE

Dans ce chapitre, nous étudierons l'action sur l'organisme des extraits pancréatiques assez purifiés pour mériter le nom d' « Insuline ».

Réservant à la dernière partie de ce travail la physiologie proprement dite, nous énumérerons seulement ici la série des phénomènes observés après administration d'insuline, sans préjuger de l'interprétation à donner aux faits, sans porter sur leur ensemble aucune conclusion.

Il nous a paru judicieux d'exposer tout d'abord les voies par lesquelles le produit à étudier pouvait être administré, de rassembler ensuite les faits qui concernent le métabolisme, et ces faits sont assez liés pour qu'on en puisse difficilement dissocier le faisceau, puis de présenter, dans un troisième sous-chapitre, les phénomènes observés sur les divers appareils de l'organisme au cours de l'action de l'insuline, de grouper enfin, dans une vue d'ensemble, les effets de l'insuline sur l'organisme diabétique, pour terminer par l'exposé de nos connaissances touchant l'action de l'insuline sur les végétaux et sur les tissus *in vitro*.

I. — MODE D'ADMINISTRATION

La voie d'introduction de l'insuline dans l'organisme est loin d'être indifférente. On peut s'y attendre en raison de la perte d'activité du produit en présence des ferments digestifs, ainsi qu'il est rapporté plus haut.

La voie parentérale, seule pratiquement valable, n'est suppléée, en fait, ni par la voie digestive, ni par la voie de la peau ou des muqueuses.

A. — Voie parentérale.

L'administration d'insuline ne se fait couramment qu'en injections, et, sauf mention spéciale, c'est toujours ainsi que nous l'entendrons au cours des expériences que nous rapporterons.

a. — L'injection intra-veineuse est la méthode employée en physiologie par la plupart des auteurs. A condition que le produit soit suffisamment désalbuminé et dissous dans un liquide d'une acidité ne dépassant pas pH 4 ou à la rigueur pH 3, il ne se produit aucun trouble notable.

Il n'en va pas de même pour des produits mal purifiés (PAULESCO [1069]), et nous avons rapporté plus haut la mort par shock protéique de deux de nos lapins, injectés de cette manière.

Disons de suite que la voie intra-veineuse peut être transposée en clinique dans les cas d'urgence (coma diabétique).

b. — L'injection sous-cutanée est la voie d'administration ordinaire de l'insuline, aussi bien au laboratoire qu'en clinique. L'injection n'est pas douloureuse si la solution n'est pas trop acide, ni trop concentrée en sels, comme il nous est arrivé lors de nos premiers essais. Elle ne provoque aucune réaction si le produit est bien désalbuminé et stérilisé. Des inflammations locales ou même des phénomènes généraux (urticaire) ont pu être observés avec des insulines insuffisamment purifiées.

Chose curieuse, l'action de l'insuline, introduite par voie sous-cutanée, n'est ni plus, ni moins rapide qu'après injection intra-veineuse. Cette action paraît un peu plus durable. FISHER [444] a retrouvé plus d'insuline dans l'urine après injection intra-veineuse qu'après injection sous-cutanée.

RAAB [1121] estime que l'action de l'insuline se manifeste plus rapidement après injection intra-veineuse qu'après injection sous-cutanée.

GREVENSTÜCK, LAQUER et RIEBENSAHM [540] ont trouvé l'insuline plus active par voie sous-cutanée que par injection dans les veines.

BURGESS, CAMPBELL, OSMAN, PAYNE et POULTON [228] ont cherché à obtenir une absorption lente de l'insuline injectée sous la peau en incorporant le produit à une solution de gomme arabique à 20 pour 100. Des doses d'insuline plus considérables que dans le cas des solutions ordinaires ont pu être ainsi administrées.

c. — L'injection intra-musculaire a été conseillée pour éviter toute sensation douloureuse chez des sujets pusillanimes et dans le cas d'insulines insuffisamment pures, ou diluées assez pour qu'on soit obligé d'en injecter un volume relativement considérable. Les injections intra-musculaires ne semblent présenter aucun avantage bien particulier, sinon une absorption un peu plus rapide que par voie sous-cutanée.

BOWIE et ROBINSON [207] ont observé, chez les lapins injectés à l'insuline, la formation d'œdèmes sous-cutanés au lieu d'injection, avec formation d'un tissu d'aspect mucilagineux s'étendant assez loin au delà du point d'injection. Si l'injection est intra-musculaire, il y a dégénérescence marquée des fibres musculaires au voisinage du point injecté, avec invasion leucocytaire. De l'aveu même des auteurs, ce phénomène n'a rien de spécifique, et l'on peut se demander s'il n'est pas dû plus aux impuretés qu'au principe actif lui-même. Cette publication date en effet d'une époque où l'insuline n'était pas encore obtenue à un grand état de pureté.

d. — L'injection intra-péritonéale est peu employée, sauf chez le rat ou la souris. L'action de l'insuline introduite par cette voie est plus lente à se manifester que par les voies précédentes, mais aussi plus durable. A ce propos, nous pouvons rapporter l'expérience ci-dessous, exécutée au laboratoire de la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu, en compagnie du D^r BÉNARD.

7 septembre 1923. — Deux lapins, à jeun depuis 24 heures, sont injectés avec une même solution $i/93$ contenant sensiblement 2 unités lapin par centimètre cube.

Le lapin A (2 kilogrammes) reçoit 2 centimètres cubes sous la peau. Une heure après, crise convulsive intense. L'animal est remis sur pied par injection de 5 grammes environ de glucose dans les veines et sous la peau. Deux heures après, nouvelle crise, soignée de même, suivie de 2 autres crises, de demi-heure en demi-heure. Finalement, l'animal se remet et survit.

Le lapin B (3 kilogrammes) reçoit 3 centimètres cubes dans le péritoine. Trois heures seulement après l'injection, crise convulsive précédée d'une phase d'inquiétude et d'agitation. L'animal est remis par l'injection dans les veines et sous la peau de plus de 10 grammes de glucose.

Neuf heures après l'injection, l'animal fait brusquement une crise convulsive mortelle.

e. — *L'injection* de l'insuline *dans le sac scrotal* (FISHER [443 et 444]) a produit, sur des lapins, une action prompte, prolongée, sans irritation apparente.

f. — *L'injection intra-rachidienne* (POPESCU-INOTESTI [1112]) agit comme l'injection sous-cutanée. L'effet semble un peu plus précoce et un peu plus durable.

B. — Voie digestive.

Pour essayer d'éviter aux patients les ennuis de piqûres au moins quotidiennes, de nombreux essais ont été tentés dans le sens d'une administration par voie digestive.

a. — *Par la bouche* : les essais d'ingestion de pancréas ou d'extraits pancréatiques antérieurs à l'insuline ne sont qu'une longue suite d'échecs, nous l'avons vu plus haut.

Jusqu'à nouvel ordre, et malgré quelques observations favorables, l'insuline prise par la bouche s'est montrée peu efficace ou d'une si faible action que l'usage en dut être abandonné.

BANTING et BEST [101], en introduisant par sonde gastrique leurs premiers extraits, n'obtinrent que des résultats assez médiocres. PAULESCO [1069] ne fut pas plus heureux. La question de l'administration de l'insuline per os a été étudiée surtout par l'école de Rochester.

SUTTER, GIBBS et MURLIN [1253] observèrent une certaine activité des extraits ingérés, à condition que le contact avec le suc gastrique fût évité par introduction directe dans le duodénum au moyen d'un tube d'Einhorn.

Pour donner le produit par la bouche, ils proposèrent l'addition d'une quantité d'alcali ($\text{NaOH N}/20$) suffisante pour neutraliser l'acidité du suc gastrique.

L'ingestion de tablettes de charbon imbibées d'une solution d'insuline et enrobées dans du salol resta sans effet.

MURLIN, CLOUGH, GIBBS, STOKES [1009] employèrent au traitement des diabétiques leur extrait aqueux, dont le premier filtrat, convenablement neutralisé, était ingéré sous forme de bouillon. Suivant les auteurs, les résultats auraient été à peu près constants et la dose minima d'extrait actif, par cette voie, correspondrait à 125 grammes de pancréas frais. L'effet persisterait encore, assez notable, après 24 heures.

ALLEN, PIPER, KIMBALL, MURLIN [57] obtiennent des résultats du même ordre avec le filtrat liquide, ou le précipité par le chlorure de sodium à saturation, mis en cachets ou en capsules. La dose minima à administrer par la bouche est au moins dix fois supérieure à la dose active minima par voie parentérale.

MURLIN, SUTTER, ALLEN et PIPER [1015] ont essayé l'action des mêmes extraits aqueux sur des malades et sur des chiens diabétiques. Ils durent employer des doses énormes, atteignant 100 et jusqu'à 800 unités-lapin. Les résultats en peuvent être ainsi résumés :

1° L'insuline brute, en solution dans HCl 0,1 pour 100, introduite directement dans le duodénum du patient (par un tube d'Einhorn) peut être absorbée et agir sur l'utilisation du sucre ;

2° En tablettes enrobées au gluten et mêlée d'une substance non désignée, ayant pour but de retarder l'action de la trypsine, l'insuline arrive à être absorbée et à jouer un rôle favorable sur le diabète.

De l'aveu même des auteurs, la méthode ne paraît indiquée qu'exceptionnellement.

Sur des chiens en hyperglycémie à l'éther ou à l'adrénaline, et gardant leur pancréas, pour laisser subsister le risque normal du contact avec la trypsine, des essais encore en cours auraient donné de bons résultats (MURLIN [1007]).

Pour inhiber autant que possible l'action des ferments digestifs, WINTER [1350] essaya d'introduire l'insuline en solution alcoolique. Des lapins reçurent ainsi des volumes de 15 à 25 centimètres cubes de solution alcoolique d'insuline titrant 20 pour 100 d'alcool, amenés dans l'estomac au moyen d'une sonde gastrique. Les animaux présentèrent des chutes de glycémie très fortes et même des convulsions pour des doses d'insuline à peu près équivalentes à celles qui auraient provoqué les mêmes phénomènes en injection sous-cutanée. L'effet est aussi rapide.

HARRISSON [554] a publié une observation favorable et trois échecs de traitement antidiabétique par absorption de 30 à 40 unités d'insuline en solution dans l'alcool à 20 ou à 40 degrés.

Ces résultats n'ont pu être confirmés ni par HACHEN et MILLS [544], ni par THATCHER [1262], ni par BURGESS et ses collaborateurs [228] (ingestion d'insuline précédée ou suivie de celle de 4 grammes de bicarbonate de soude), ni par MAXWELL, BLATHERWICK et SANSUM [960]. Néanmoins, ces derniers, au moyen de produits assez impurs, ont réussi à provoquer l'hypoglycémie et les convulsions chez le lapin avec l'extrait correspondant à environ 1 kilogramme de pancréas.

SALEN [1169] affirme avoir obtenu des résultats chez deux diabétiques jeunes, à qui il avait donné de l'insuline en suspension dans l'huile, à prendre par la bouche. Sur un troisième malade, l'effet ne s'est pas confirmé, ce qui rend suspects les précédents résultats.

STAUB [1233] a vu la glycémie d'un sujet normal tomber de 0,103 à 0,083 pour 100, 2 heures après absorption de 40 unités cliniques d'insuline, sous forme de pilules.

De cette série de tentatives d'administration d'insuline par la bouche, nous retiendrons la médiocrité du rendement, et aussi le fait que les moins mauvais résultats ont été obtenus avec des extraits grossiers, comme si les impuretés protégeaient en quelque sorte le principe actif contre l'attaque des sucs digestifs. Ceci ne rendrait pas invraisemblables les résultats obtenus par certains auteurs (AUSSET [90], LAFFITE [731]) avec l'ingestion de pancréas de veau cru et très frais.

Quoi qu'il en soit, la question, dont l'intérêt pratique est cependant considérable, reste encore entièrement à résoudre.

b. — Par le duodénum. — L'absorption directe de l'insuline par le duodénum a été envisagée de deux façons : d'une part au moyen de la sonde duodénale d'Einhorn ; nous en avons traité au cours du paragraphe précédent (SUTTER, GIBBS, MURLIN [1253], et MURLIN [1015]). HACHEN et MILLS [544] ont confirmé le mauvais rendement et l'action passagère de l'insuline ainsi administrée ; d'autre part, l'administration d'insuline par le duodénum a été réalisée expérimentalement, sur des animaux préparés par la fistule de Thiry.

D'après FISHER [443 et 444], l'action hypoglycémiante de l'insuline ainsi introduite s'est montrée rapide, mais passagère et cette brièveté semble due à l'élimination rapide du produit par les reins. On retrouve en effet dans l'urine, et assez rapidement, la moitié de l'insuline introduite par la fistule de Thiry.

c. — Par le rectum. — Dans leur première publication, BANTING et BEST [100] disent n'avoir observé aucun effet après administration d'insuline par le rectum.

Telle est aussi l'opinion de PAULESCO [1069].

Par contre, PESKIND, ROGOFF et STEWART [1088] ont réussi à abaisser la glycémie du lapin jusqu'à un taux convulsivant, avec des doses de 2 à 10 unités-lapin introduites dans le rectum, en même temps que du sang, du sérum ou de l'eau distillée. L'action est rapide, mais de

peu de durée, comme dans le cas de l'introduction dans le duodénum. Cependant, l'insuline introduite de la même façon, mais en solution dans l'eau physiologique, reste sans effet, comme si la nature du solvant importait à l'absorption du produit. Les mêmes expériences, reprises sur le chien, ont été négatives.

STENSTRÖM [1238] a essayé l'introduction de l'insuline en lavements et en suppositoires, sans aucun résultat.

Le même échec a suivi une tentative analogue de M. LABBÉ [728].

Il semble qu'on doive accuser de ces échecs l'action des ferments protéolytiques. Pour PESKIND, ROGOFF et STEWART [1088], l'absorption de l'insuline dissoute dans le sérum ou dans le sang s'expliquerait par le pouvoir antitryptique bien connu du sérum sanguin.

L'échec ne tient pas, en tout cas, à la voie portale, car SIMONNET [1219] a obtenu, par l'injection dans une veine mésentérique de lapin, les mêmes effets que par injection dans une veine de la circulation générale (veine marginale de l'oreille). L'insuline ne perd rien de son activité en traversant le foie.

C. — Voie muqueuse ou cutanée.

a. — L'introduction de l'insuline par voie muqueuse a été essayée d'abord par FISHER [443-444] sur des lapines. Introduite dans le *vagin*, l'insuline a été absorbée, et la chute de glycémie a pu être maintenue en renouvelant les doses à intervalles de 1 heure et demie.

b. — Vers la même époque, SEVRINGHAUS, HIRK et HEATH [1211] tentèrent de faire absorber l'insuline par *voie nasale*, comme BLUMGART et nous-même l'avons réussi pour la pituitrine. Le résultat fut nul.

c. — L'introduction de l'insuline par voie *intra-trachéale* (pulvérisation d'une solution hydro-glycérinée d'insuline au moyen d'un inhalateur du commerce) a été essayée avec succès par LAQUER et GREVENSTUCK [764] et par HEUBNER, DE JONGH et LAQUER [610], bien que l'avantage de cette méthode n'apparaissè guère. La dose à employer est 30 fois supérieure à celle qui suffit en injection.

d. — MENDEL, WITTGENSTEIN et WOLLFENSTEIN [963] appliquèrent à l'insuline la méthode d'absorption *perlinguale* : le produit est déposé sur la langue et non avalé. Sur deux lapins et un chien, l'action fut nulle. Sur deux hommes normaux, la dose de 45 unités cliniques

permet d'abaisser de 35 pour 100 la glycémie initiale en 1 heure et demie. Le résultat fut confirmé par l'observation de deux diabétiques dont la glycémie tomba de $1/2$ ou même des $2/3$, suivie par la glycosurie.

Dans une seconde publication, les auteurs considèrent la méthode comme assez au point pour servir en pratique, et l'industrie livre des tablettes d'insuline destinées au traitement ambulatoire des diabétiques (15 unités par tablette de 1 centigramme).

L'expérience a été reprise et précisée en France par BLUM [175], qui obtient, par voie perlinguale, des effets analogues à ceux obtenus par voie sous-cutanée. Mais il faut, pour cet usage, des doses au moins 3 fois plus grandes que par injection et l'emploi d'une insuline très pure et très soluble, déposée sous forme de poudre sur une langue suffisamment humide.

e. — Enfin, l'administration *percutanée* de l'insuline a été tentée par TELFER [1256].

De l'insuline brute, mêlée à très peu d'eau, a été incorporée à de la lanoline ou à de l'axonge, et, avec cette mixture, des lapins ont été frictionnés pendant 5 minutes, sur la peau du ventre soigneusement nettoyée. L'absorption était assurée par un pansement imperméable. L'auteur obtint ainsi une action hypoglycémiante indubitable, et même, pour une dose suffisante, des crises convulsives.

RENNIE [1139] a essayé en vain de transposer en clinique ces résultats.

Par contre, WALLGREN [1321], par des frictions de la peau de la région axillaire, préalablement décapée à l'éther, a obtenu, avec la mixture préconisée par TELFER [1256], des résultats assez satisfaisants, du moins chez les malades jeunes : 6 enfants eurent leur glycémie abaissée jusqu'à 0,54 et même 0,49 chez un nourrisson. Le traitement percutané fut même employé systématiquement chez une fillette de 3 ans.

Malheureusement, le traitement percutané est d'un mauvais rendement : il nécessite environ 10 fois plus d'insuline que le traitement ordinaire par injections. De plus, il est inefficace chez l'adulte.

Quoi qu'il en soit, il est intéressant de remarquer le passage d'une hormone à travers la peau intacte.

Nous noterons ici l'observation assez inattendue de MÜLLER [1002 et 1003], suivant laquelle l'insuline, introduite dans l'épaisseur du derme, se montre à la fois plus active et moins toxique que si on l'injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané.

II. — ACTION DE L'INSULINE SUR LA COMPOSITION DU MILIEU INTÉRIEUR ET SUR LES ÉCHANGES DE MATIÈRE ET D'ÉNERGIE

Comme nous l'avons annoncé plus haut, cette étude sera purement objective et nous présenterons, sans interprétation, les faits accumulés par d'innombrables travaux sur l'action pharmacodynamique de l'insuline, chaque fonction ou groupe de fonctions étant examiné aussi séparément que possible. Une telle rigueur de plan est nécessaire pour aborder un sujet aussi complexe. On nous excusera donc de dissocier, par exemple, l'action de l'insuline sur le diabète et d'en examiner les composantes à propos de chacune des fonctions ou de chacun des organes qu'affecte le diabète.

1° — LE SANG

L'insuline modifie la composition du sang dans presque tous ses éléments, mais l'action primordiale porte sur le sucre du sang.

A. — *La glycémie.*

Les premiers travaux de BANTING [100, 101, 104, 109], étudiant l'action de l'insuline sur la glycémie, ont porté sur des chiens diabétiques. L'insuline abaisse leur glycémie.

Nous commencerons néanmoins par décrire l'action de l'insuline sur la glycémie normale.

a. — Glycémie normale. — Nous n'envisagerons tout d'abord que le sucre libre du sang, dosé par les méthodes chimiques de réductimétrie. BANTING et ses collaborateurs [105], dès 1922, observent la chute de la glycémie chez le lapin normal injecté à l'insuline. Tout aussitôt sont notés les signes qui correspondent à l'abaissement de la glycémie au-dessous d'un certain niveau.

Ces deux faits : *abaissement de la glycémie normale et apparition de symptômes caractéristiques* pour un taux suffisamment faible, ont été mentionnés à propos du titrage physiologique de l'insuline. Nous en reprendrons ici l'étude détaillée.

L'animal qui a servi le plus souvent à cet effet étant le lapin, nous décrirons sur lui l'action de l'insuline. Nous exposerons ensuite les phénomènes analogues constatés chez les autres animaux expérimentés.

2. — **Chute de la glycémie.** — I. — *SON DÉBUT* est presque immédiat. Dix minutes après l'injection, la baisse de glycémie est déjà notable, quel que soit le mode d'administration. Certains auteurs ont observé une légère et très courte hyperglycémie primitive. Peut-être s'agit-il là d'une réaction émotive, ou d'un effet attribuable aux impuretés de la préparation. Quant aux effets tardifs rapportés par COLLIP [302 et 304] pour des insulines de mollusques (*Mya arenaria*) ou de végétaux, ils semblent dus nettement à l'impureté des préparations, puisqu'on est parvenu à isoler des extraits végétaux une insuline en tout point semblable à celle du pancréas.

D'après POUCHER, CORI et BOWEN [1115], d'après THATCHER et SCOTT [1263], d'après SIMONNET [1081], il n'y a pas d'accoutumance à l'insuline.

MACLEAN [893] parle cependant d'une certaine accoutumance du lapin réactif à l'insuline, obligeant à augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets.

II. — *L'INTENSITÉ* de la chute de glycémie, la limite de son abaissement, dépendent à la fois de la dose injectée et de l'état des réserves hydrocarbonées de l'animal en expérience, réserves qui lui permettent de restaurer ses pertes en glucose (DELEZENNE, HALLION, LEDEBT [351]).

III. — *LA DURÉE* de l'hypoglycémie est également fonction de ces deux facteurs : dose d'insuline et richesse des réserves de l'animal. Le mode d'administration n'est pas sans importance à ce sujet, comme nous l'avons vu plus haut. C'est alors la rapidité de l'absorption qui conditionne l'allure de l'hypoglycémie. Les insulines impures donnent l'impression d'un effet plus durable, comme si le principe actif en était libéré progressivement. C'est le cas des « glyckinin » de COLLIP [307]. Les produits très purifiés, au contraire, diffusent rapidement et se retrouvent en abondance dans l'urine (BEST, SCOTT [143]). Alors que certains auteurs, comme COLLAZO et HÄNDEL [298], ont vu l'hypoglycémie suivie d'une phase d'hyperglycémie passagère, d'autres, comme SAMMARTINO et LIOTTA [1175], disent avoir observé de

l'hypoglycémie persistant 4 et 5 jours chez le lapin insuliné et guéri de la phase aiguë par administration de 1 gramme de glucose par kilogramme.

KOGAN [694 et 697] aurait vu l'hypoglycémie se prolonger des semaines et des mois(?).

La durée et la valeur de l'hypoglycémie produite par l'insuline ont été étudiées chez l'homme normal par SEVRINGHAUS, HIRK et HEATH [1211] : les résultats obtenus sur des sujets sains (étudiants en médecine) ne permettent pas de faire prévoir le résultat d'après la dose injectée. Intensité et durée de l'hypoglycémie ne sont que très vaguement proportionnelles à la dose administrée.

IV. — LA FORME DE LA COURBE représentant les valeurs de la glycémie en fonction du temps est intéressante à étudier. Les faits essentiels à ce sujet ont été notés par MAC CORMICK, MACLEOD, O'BRIEN et NOBLE [884], et rappelés par MACLEOD [900] dans sa conférence au Congrès de Physiologie d'Edimbourg et dans une revue générale, très complète, parue en 1924 (*Physiol. Reviews*) [904]. En France, ces observations ont été confirmées par SIMONNET [1218], en Allemagne, par DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355].

Dans un *premier temps*, la glycémie tombe brusquement. Nous avons vu commencer cette chute très peu de temps après l'administration d'insuline. Cette période dure au maximum 40 à 50 minutes. Elle est plus brève pour une dose très faible d'insuline, telle que son action soit épuisée ou contrebalancée par la libération des réserves hydrocarbonées avant d'avoir atteint son maximum de durée.

La chute est encore plus abrupte si la glycémie de départ est élevée. En dehors de cette circonstance, la forme de la courbe est immuable. A partir d'une dose un peu inférieure à l'unité, ni la masse de principe actif, ni son mode d'introduction, ni la valeur des réserves de l'animal ne modifient cette première partie du tracé. Le taux minimum atteint à la fin de cette première période est de l'ordre de 0,40 à 0,50 pour 1000 chez le lapin.

Dans une *seconde période*, les réserves de l'animal entrent en jeu et la forme de la courbe dépend alors de 3 facteurs principaux :

1° La dose d'insuline injectée ; — 2° la richesse du foie en glycogène ; — 3° l'apparition du syndrome hypoglycémique.

L'apparition de convulsions (voir plus loin) relève la glycémie, du moins transitoirement, par un mécanisme complexe et indirect, soit

à partir du glycogène musculaire, soit à partir des albumines tissulaires, car le phénomène se produit même chez des animaux très pauvres en glycogène hépatique (MACLEOD [904]).

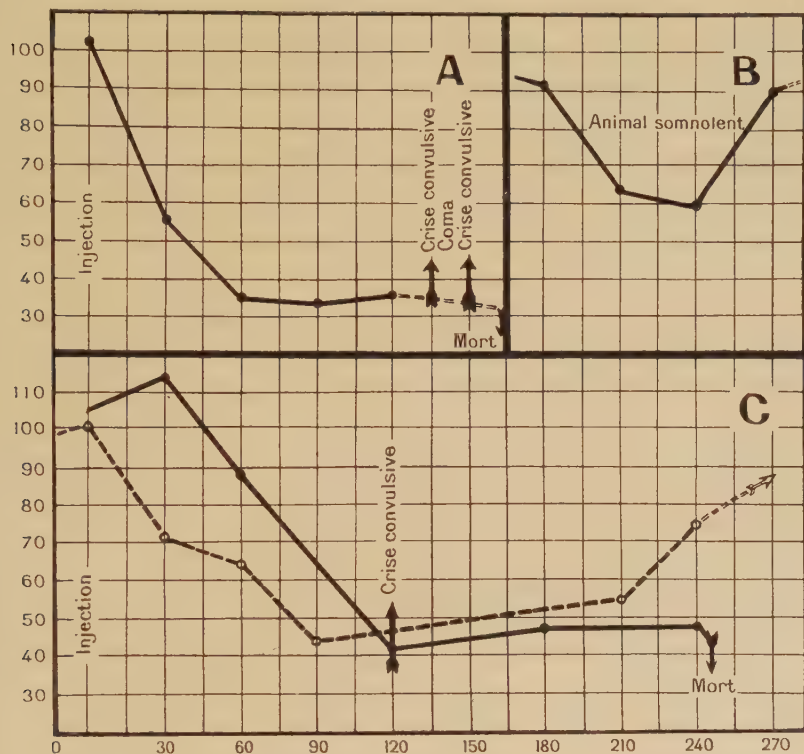


FIG. 2. — Courbes représentant la chute de glycémie du lapin insuliné, suivant les types A, B, C, envisagés ci-dessous dans le texte. En abscisse, les temps, en minutes ; en ordonnée, la glycémie en milligrammes pour 100.

A. — Expérience personnelle du 18 mai 1925.

B. — Expérience personnelle du 7 août 1925.

C. — Courbe en tracé plein (d'après SIMONNET [1218] page 70).

C'. — Courbe en tracé discontinu (d'après MACLEOD [904] page 42).

Dans une *troisième période*, nous voyons la courbe se relever régulièrement et rejoindre lentement la valeur initiale qu'elle dépasse souvent (COLLAZO et HÄNDEL [298]). Bien entendu, si l'animal reçoit de la nourriture, l'ascension de la courbe est extrêmement rapide. Chez l'animal à jeun, le délai du retour à la normale est de l'ordre de quelques heures, suivant la valeur des réserves en glycogène.

PRINCIPAUX TYPES DE COURBES HYPOGLYCÉMIQUES. — Quoi qu'il en soit, suivant la façon dont les facteurs composent leur action, la courbe peut prendre les principaux types suivants (voir figure 2) :

A. — Pour une dose excessive d'insuline ou pour un organisme pauvre en glycogène, la glycémie, après un plateau plus ou moins court aux environs de 0,40 pour 1000, et quelques irrégularités dues à l'apparition possible, mais non constante, de convulsions, continue à décroître, et l'animal meurt dans le coma, pour un chiffre de 0,20 à 0,40 de sucre par litre. On a pu signaler des aglycémies presque complètes, et des accidents mortels pour 0,45 pour 1000, mais ces chiffres sont exceptionnels.

B. — Après un court palier, au taux indiqué, après ou sans convulsions, la libération des réserves suffit à ramener la glycémie vers la normale ; l'animal se remet.

C. — La région horizontale de la courbe se prolonge, une sorte d'équilibre s'établissant entre l'apport fourni par les réserves et la soustraction causée par l'insuline. Cette période correspond à un état inconscient ou même comateux, souvent coupé de crises convulsives. Certains lapins, cependant, gardent une belle contenance, malgré un taux glycémique maintenu au-dessous de 0,50 pour 1000 pendant plusieurs heures.

Ce plateau peut être interrompu brusquement par un accident mortel, sinon la glycémie remonte.

V. — FACTEURS INFLUENÇANT LA CHUTE DE GLYCÉMIE CAUSÉE PAR L'INSULINE :

Ces facteurs, dont nous avons mentionné quelques-uns, peuvent être rapportés soit à l'insuline elle-même, soit au sujet qui la reçoit, soit enfin à des circonstances extérieures au produit comme au sujet.

A. — FACTEURS SE RAPPORTANT A L'INSULINE.

Sur le *mode d'introduction* dans l'organisme, nous ne reviendrons pas ici.

L'influence de la *dose* peut être ainsi résumée, la voie parentérale

étant définitivement choisie comme mode d'administration au cours des expériences :

Pour des doses inférieures à l'unité physiologique, la chute de la glycémie s'arrête après un temps et pour une valeur liés à la dose, sans qu'un rapport défini ait pu être établi.

Pour une dose unité, après une chute aux environs de 0,045 pour 100, avec ou sans convulsions, et un plateau d'une durée variable, la glycémie commence à remonter au bout de 1 heure et demie à 2 heures après l'injection.

Pour des doses supérieures, le plateau d'hypoglycémie se prolonge. Suivant la dose, — ou bien la glycémie s'abaisse jusqu'à la mort, survenant pour un taux très variable, — ou bien, elle se relève progressivement.

BEST [141] insiste sur les effets irréguliers des fortes doses d'insuline, sur un même animal.

Ces modalités, jusqu'ici, ne peuvent être représentées régulièrement par un rapport numérique entre dose d'insuline et valeur consécutive de la glycémie. Cependant, d'après MACLEOD [904], la glycémie décroît en fonction de l'insuline suivant une courbe logarithmique analogue à celle qu'ALLAN [27 et 29] a construite pour représenter les équivalents de glucose en fonction des doses d'insuline. La forme de ce rapport, favorable aux faibles doses, paraît due à l'excrétion par l'urine ou à la destruction par les enzymes de l'excès des doses fortes.

Il faudrait tenir compte également, d'après BEST [141], d'une sorte de mise en réserve de l'insuline par les tissus.

D'autre part, PÉNAU et SIMONNET [1082 et 1083] ont montré que, pour un lapin moyen, dans des conditions déterminées, chaque dose d'insuline correspondait à une courbe de forme suffisamment constante pour qu'une masse d'insuline étant injectée, on puisse juger de son activité en la comparant à une série de courbes types, dont chacune représente l'effet d'une dose connue d'insuline.

B. — FACTEURS QUI SE RAPPORTENT A L'ANIMAL RÉACTIF. — Ce sont :

Le poids que jusqu'ici aucun rapport bien défini ne peut faire entrer en ligne de compte. Cependant, on peut considérer comme suffisamment exacte une proportionnalité inverse et arithmétique (voir plus haut, à propos du titrage).

La valeur des réserves hydrocarbonées dépend en partie de l'état

de jeûne ou de nutrition de l'animal. L'influence de ce facteur, nulle sur la chute initiale de la glycémie, s'exerce surtout sur la phase horizontale de la courbe.

Si l'animal possède d'abondantes réserves hydrocarbonées, et même pour de fortes doses, le plateau de la courbe se prolonge. Il se relève ensuite si l'insuline a épuisé son action, ou s'abaisse si la dose est mortelle.

Si l'animal est pauvre en glycogène, le plateau est réduit ou même imperceptible, et la courbe dessine un V plus ou moins aigu si la dose n'est pas trop forte ; dans le cas contraire, elle s'abaisse jusqu'à la mort.

SORDELLI [1225] a montré la lenteur du retour à la normale de la glycémie d'un chien porteur d'une fistule d'Eck et insuliné.

La nature de l'alimentation n'est pas indifférente. D'après PAGE [1052], les régimes à cendres acides (avoine, pain) augmenteraient la résistance à l'insuline. Les régimes à cendres basiques (choux, carottes) auraient un effet inverse.

ABDERHALDEN et WERTHEIMER [1, 3, 4, 5, 6] ont obtenu et longuement commenté des résultats analogues, sur des rats et des souris.

D'après GIGON [501], un régime exagérément hydrocarboné et prolongé sensibiliserait les lapins à l'action de l'insuline ; un régime riche en graisse les rendrait au contraire plus résistants.

ABDERHALDEN et WERTHEIMER [3 et 4] ont aussi noté la résistance à l'insuline des animaux soumis à un régime dépourvu d'hydrates de carbone.

La glycémie initiale, pour des valeurs voisines de la normale, n'influe guère sur la forme de la courbe. Nous étudierons à part le cas des hyperglycémies soumises à l'insuline.

Les glycémies faibles correspondent à un état morbide qui rend l'animal extrêmement sensible à l'insuline.

Les facteurs individuels influent également sur la forme de l'hypoglycémie du lapin insuliné.

Suivant CAMMIDGE et HOWARD [241], les lapins albinos seraient particulièrement résistants à l'action de l'insuline.

Les femelles nous ont paru plus sensibles que les mâles. Les animaux jeunes sont également plus sensibles que les animaux âgés, à dose égale par unité de poids.

DESGREZ, BIERRY et RATHERY [362 et 363] ont insisté à juste titre sur l'importance de ces variations individuelles de réaction.

DELEZENNE, HALLION et LEDEBT [351] affirment avoir observé à plusieurs

reprises des lapins pratiquement réfractaires à l'action de l'insuline.

Les injections antérieures d'insuline posent la question de l'accoutumance.

A condition de ne pas atteindre une hypoglycémie dangereuse, les injections d'insuline semblent produire le même effet, à intervalle rapproché. THATCHER et SCOTT [1263] ont injecté quotidiennement à des lapins, pendant 4 mois, 0,7 unité clinique par kilogramme. La glycémie était prise chaque jour 45 minutes après l'injection, et les moyennes comparées aux moyennes de séries témoins. Les animaux ne présentèrent pas de modification de sensibilité à l'insuline attribuable à une accoutumance quelconque. Si, au contraire, on atteint une dose profondément hypoglycémiante, l'animal, vidé de ses réserves, est sensibilisé pour quelque temps, et doit être laissé au repos quelques jours (4 à 5 jours d'après PÉNAU et SIMONNET [1082]) avant de pouvoir servir pour une expérience comparable.

Si l'on prend soin d'observer cette précaution, la réaction d'un même lapin à la même dose d'insuline est très sensiblement identique à une semaine d'intervalle, nous l'avons pour notre part souvent observé.

Cependant, MACLEAN [893] parle d'une accoutumance à l'insuline du lapin réactif, qui obligerait à augmenter les doses pour obtenir de mêmes effets.

Notons enfin l'observation de GIGON [501], suivant qui l'injection de glucose n'éviterait pas la mort chez les lapins ayant reçu des doses fortes et répétées d'insuline.

C. FACTEURS EXTÉRIEURS AU PRODUIT ET A L'ANIMAL. — Telle est la *température* : KROGH [709], dans son essai d'insuline sur les souris, insiste sur la nécessité d'une température de 30°. De même, VOETGLIN et DUNN [1316], pour le rat blanc. PÉNAU et SIMONNET [1078-1080] ont remarqué la réceptivité à l'insuline des lapins quand la température ambiante s'élève à 30°-35°. Aussi conseillent-ils de maintenir les animaux à une température de 18° à 20°, pendant toute la durée de l'expérience.

Le fait est plus important encore quand il s'agit des animaux à sang froid (HUXLEY et FULTON [631], SIMONNET [1219]. Voir p. 249).

Certaines substances modifient aussi l'action de l'insuline sur la glycémie. Telles sont les substances hyperglycémiantes (adrénaline, éther, morphine). Nous leur consacrerons un paragraphe spécial (p. 254 à 257).

S'opposent à l'action de l'insuline : l'extrait pituitaire (voir p. 258), l'adrénaline (voir p. 254), la morphine (voir p. 257), l'atropine (MAURIAC et AUBERTIN [951]), la strychnine, la quinine, la caféine (voir p. 257), la picrotoxine (voir p. 257), le chlorure de potassium (MAGENTA, BIASOTTI [914]), les sels de calcium.

L'injection simultanée de 0^{gr},60 de CaCl² à un lapin neutralise presque complètement l'action hypoglycémisante de 5 unités physiologiques d'insuline [915].

L'acétate de calcium agit de même (SJOLLEMA et SEECKLES [1220]).

Par contre, le phosphate disodique, injecté à la dose de 0^{gr},60 par kilogramme, intensifie et prolonge l'hypoglycémie par l'insuline (MAGENTA et BIASOTTI [915]).

D'après ANDERSON [64], les souris phloridzinées sont plus résistantes à l'insuline que les souris témoins.

OBSERVATIONS. — 1. — Nous avons considéré ici la chute de la glycémie dans le sang veineux, celui qu'on recueille ordinairement pour le dosage. Des résultats du même ordre seraient obtenus en prélevant du sang artériel, ce qu'ont fait par exemple DESGREZ, BIERRY et RATHERY [361 et 362].

La diminution relative de la teneur en glucose dans le sang artériel et dans le sang veineux a été recherchée par plusieurs auteurs. On sait que normalement la glycémie artérielle est légèrement supérieure à la glycémie veineuse (CL. BERNARD [140], LÉPINE [806], EGE et HENRIQUES [407]). Pour HEPBURN, LATCHFORD, MAC CORMICK, MACLEOD [600], la diminution est du même ordre dans les deux cas.

D'après CORI, CORI et GOLZ [322], la diminution porte plus sur le sang veineux que sur le sang artériel.

Pour FRANK, NOTHMANN et WAGNER [465 et 466] également, la glycémie baisse davantage dans le sang veineux que dans le sang artériel.

Ces considérations, qui sont particulièrement intéressantes quant au mode d'action de l'insuline, seront envisagées et discutées à ce titre dans la quatrième partie de ce travail.

2. — Comme on peut s'y attendre, la chute de glycémie implique la diminution du sucre dans les liquides dont la composition dépend de celle du sang.

Aussi KASAHARA et UETANI [661] ont-ils trouvé, après administration d'insuline, une diminution de la teneur du liquide céphalo-rachidien en glucose. L'hypoglycorachie suit une marche parallèle à celle de l'hypoglycémie avec un léger retard.

GIUSTI et RIETTI [510], par contre, ont observé que la teneur en lactose du *lait* de chèvre est peu abaissée, après injection d'insuline, soit que la glande contienne un générateur de lactose, soit que la production du lactose soit indépendante de la glycémie.

3. — **Syndrome d'hypoglycémie.** — A mesure que baisse la glycémie du lapin injecté à l'insuline apparaissent des phénomènes dont la première observation est due à COLLIP [105]. Cet ensemble symptomatique, assez régulièrement parallèle à la chute du taux glycémique, lui parut comparable aux faits observés par MANN et MAGATH [923, 927, 928], chez le chien privé de son foie, et rapportés par eux à l'hypoglycémie. Comme ces auteurs, et pour faire la preuve de l'origine hypoglycémique, il injecta du glucose : l'animal se remit instantanément. Ainsi se justifie le nom de syndrome hypoglycémique.

I. — DESCRIPTION DES SYMPTÔMES.

Voici, à titre documentaire, le protocole de notre première observation personnelle sur le lapin :

16 octobre 1923. — Lapin mâle, gris, pesant 1 600 grammes, à jeun depuis 18 heures.

13 h. 45. — Injection intramusculaire de 1 centimètre cube correspondant environ à 4 unités physiologiques (insuline *i/10-13*, préparée suivant la méthode canadienne, mais non purifiée).

14 h. 10. — L'animal commence à s'agiter, va et vient, paraît inquiet.

15 heures. — Somnolence; parésie du train postérieur.

15 h. 05. — Parésie du train antérieur. Le réflexe pupillaire devient paresseux. Brusquement, l'animal fait quelques pas, avec démarche spasmodique, puis retombe; quadriplégie.

15 h. 10. — Frémissement convulsif des oreilles. Les pupilles ne réagissent plus. Mydriase.

15 h. 15. — L'animal, hyperexcitable, va et vient avec agitation et brusquerie, sans direction nette; il se heurte aux murs.

15 h. 20. — Brusquement se déclenche une crise convulsive violente. L'animal, couché sur le flanc, exécute les mouvements de la course, puis se fixe en extension et demeure dans le coma.

15 h. 30. — Injection de 1 gramme de glucose, dans les muscles du dos.

15 h. 45. — L'animal, comateux jusque-là, sort de sa torpeur. Quelques mouvements volontaires, encore mal coordonnés.

15 h. 50. — L'animal boit une solution de glucose (2 grammes de glucose environ).

16 heures. — Se met à manger du pain. Semble presque normal, un peu somnolent.

17 heures. — De nouveau parésie, puis paraplégie.

17 h. 15. — Quadriplégie ; quelques petits mouvements convulsifs.

17 h. 20. — Convulsions violentes comme précédemment. L'animal meurt.

En résumé, et pour prendre les termes mêmes de COLLIP [104], « on constate, après une période d'hyperexcitabilité, un état comateux où l'animal, étendu, présente une respiration rapide, un réflexe pupillaire paresseux, de la mydriase avec protraction des globes oculaires.

« Pour une excitation minime apparaissent des convulsions cloniques, l'animal se jetant de côté et d'autre avec violence, ou bien couché sur flanc, la tête en hyperextension, il simule avec ses membres les mouvements de la course.

« Ces crises durent ordinairement 1 à 2 minutes, et surviennent souvent sans aucune excitation apparente, à intervalles d'environ 15 minutes. Elles se terminent souvent par la mort, par arrêt respiratoire.

« Si l'on n'attend pas la phase extrême, les injections de glucose font disparaître les symptômes, si bien que l'animal retourne à la normale en 5 minutes. Des symptômes analogues peuvent apparaître par la suite, que l'injection de glucose efface comme la première fois ».

Il y a peu à ajouter à cette description de COLLIP et MACLEOD [104].

Les animaux présentent des variations individuelles très grandes, aussi bien pour la période préconvulsive que pour la période convulsive.

Chez les animaux bien nourris, robustes, musclés, la période préconvulsive commence par des signes de faim ; l'animal broute ce qui lui tombe sous la dent. Une de nos armoires est rongée à sa base par des lapins insulinsés ; une courroie de centrifugeuse a été attaquée dans les mêmes conditions. Puis vient l'hyperexcitabilité décrite plus haut. Les convulsions sont souvent précédées de somnolence avec parésie ou paralysie. Les membres antérieurs nous ont paru le plus souvent atteints les premiers. Ils se mettent en abduction forcée et, la tête, hyperfléchie, entre les pattes en croix, donne à l'animal un aspect caractéristique (fig. 3). Nous n'avons trouvé signalé nulle part un fait qui nous a paru très fréquent : l'animal salive abondamment : une tache de bave marque sur le sol l'endroit d'où le lapin s'échappe pour entrer en convulsions. Souvent l'animal, qui a gardé son urine depuis la veille, vide sa vessie quelques minutes avant les convulsions.

La phase convulsive est violente, et les types de convulsions cloniques sont variables. Le cas le plus fréquent est celui des mouvements de course, l'animal étant couché sur le flanc. Un type également fréquent est celui d'une rotation de l'animal en tonneau, autour de son axe longitudinal.

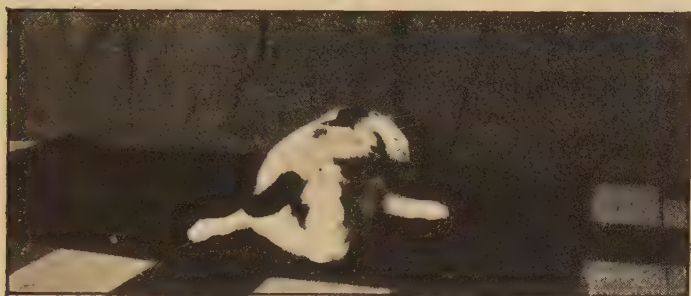
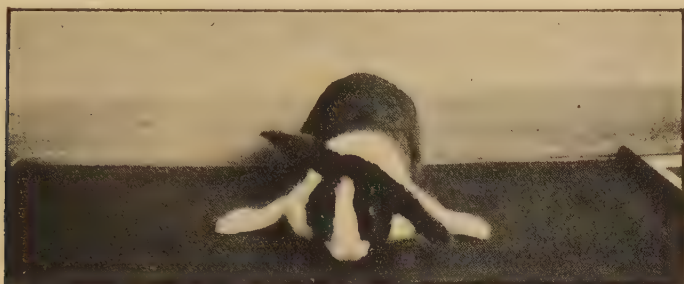


FIG. 3. — Attitude du lapin insuliné dans la période qui précède l'apparition des convulsions hypoglycémiques.

Enfin, quelquefois, nous avons observé des sauts verticaux, les quatre membres à la fois faisant bondir l'animal à 30 ou 40 centimètres verticalement. Le fait s'est produit une fois pour un lapin au cours d'une prise de sang, et le saut convulsif a jeté brusquement à la figure de l'opérateur, le lapin, la seringue et son contenu. Le sang du lapin en crise est très difficile à recueillir en raison de l'effacement des vaisseaux et de l'invraisemblable rapidité de la coagulation.

Chez les animaux à jeun et en médiocre état, la phase d'excitation manque fréquemment et l'animal passe directement à la somnolence et au coma.

Les convulsions font parfois défaut et se réduisent souvent à quel-

ques rapides mouvements de peu d'amplitude, que la mort peut suivre à bref délai.

La terminaison du syndrome varie suivant les facteurs envisagés plus loin. En admettant que l'animal soit livré à lui-même, — ou bien il se remet après la première crise, — ou bien, il retombe dans le coma d'où il sortira pour de nouvelles crises suivies de rétablissement définitif ou de coma lentement ou brusquement mortel.

LAUFBERGER [772], puis BAUR et KÜHN [126 et 712], ont signalé, chez les grenouilles, mais aussi chez les cobayes et les lapins, une réaction hypoglycémique d'un type très différent et comparable au sommeil hivernal. Ce syndrome s'installe surtout chez des animaux qui ont présenté des crises violentes, suivies d'une période de somnolence.

Les animaux sont refroidis (T au-dessous de 30°). La respiration est faible et rare (5 à la minute), le cœur presque imperceptible. Les réflexes sont diminués, seules les pupilles réagissent. L'animal semble mort. Cet état de mort apparente, ou de vie ralentie (*vita minima*), dure généralement moins de 24 heures. Chez les souris, il a pu se prolonger jusqu'à 50 heures. Le pronostic, en dépit du traitement par des injections de glucose, est régulièrement fatal.

Pour en terminer avec le tableau symptomatique de l'état hypoglycémique, nous signalerons l'observation de COLLIP [303], qui a trouvé de l'acétone dans l'urine des lapins en crises hypoglycémiques, et, dans leur sang, jusqu'à 50 et 100 milligrammes de corps acétoniques par litre.

DELEZENNE, HALLION et LEDEBT [351] n'ont pu confirmer ces observations sur le chien hypoglycémique.

II. — RAPPORTS DE LA GLYCÉMIE AVEC L'APPARITION DES CRISES

La coïncidence d'une glycémie très inférieure à la normale et de l'apparition des signes, leur disparition par injection de glucose, justifient le nom de syndrome hypoglycémique. La notion d'un rapport quantitatif est plus difficile à établir.

La première note de COLLIP [104 et 105] estime à 0,045 pour 100 le taux glycémique pour lequel apparaissent en moyenne les convulsions. Ce chiffre ne représente évidemment qu'une approximation. Il a été très discuté. Des chiffres extrêmes ont pu être cités, montrant l'apparition de « signes hypoglycémiques » pour des valeurs voisines de la normale, et, inversement, des glycémies extrêmement basses

sans que se produisent les convulsions. Suivant les auteurs, ces chiffres extrêmes sont supérieurs à 0,060 et inférieurs à 0,03 pour 100 (PÉNAU et SIMONNET [1078]), compris entre 0,087 et 0,052 (BORNSTEIN et HOLM [200]), entre 0,060 et 0,024 (DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355]), entre 0,070 et 0,020 (LAUFBERGER [772]), entre 0,085 et 0,05 (DESGREZ, BIERRY et RATHERY [361 et 362]). WIECHOWSKI [1338] a observé des glycémies inférieures à 0,03 pour 100, et STROSS [1250], inférieures à 0,026, sans crises convulsives. DELEZENNE, HALLION et LEDEBT [351], DE JONGH et LAQUER [653], ABDERHALDEN et WERTHEIMER [4 et 6], ont confirmé ces faits que nous avons pour notre part plusieurs fois observés.

Là encore, il convient de préciser les conditions de l'expérience. Ainsi apparaît l'importance de certains facteurs, comme la dose d'insuline et l'état de nutrition ou de jeûne de l'animal.

Le chiffre de 0,045, comme valeur moyenne du taux glycémique auquel apparaissent les convulsions, n'a de valeur que si les lapins n'ont pas subi un jeûne trop prolongé, et si la dose d'insuline n'est pas trop supérieure à l'unité physiologique.

D'après MACLEOD [904], 26 lapins sur 123 présentèrent des convulsions pour une glycémie moyenne de 0,045 (maximum 0,047-minimum 0,037). Ces animaux n'étaient pas à jeun.

PUTTER [1120], qui a fait une étude très complète de la question, donne les chiffres suivants obtenus avec des animaux à jeun depuis 24 heures et en prélevant le sang par ponction cardiaque. Sur 102 lapins :

9	meurent en convulsions avec une glycémie entre 0,04 et 0,05 pour 100						
37	présentent des convulsions pour	—	—	0,05 et 0,06	—		
33	—	—	—	—	—	0,06 et 0,07	—
16	—	—	—	—	—	0,07 et 0,08	—
1	résultat suspect.						

Pour les animaux à jeun et surtout pour de fortes doses d'insuline (MAC CORMICK, MACLEOD, NOBLE et O'BRIEN [882]), la glycémie peut tomber au-dessous de 0,045 pour 100 avant qu'apparaissent les signes convulsifs. Il semble que les convulsions se produisent surtout si la glycémie se maintient un certain temps aux environs de 0,045 pour 100 (plateau de la courbe étudiée plus haut), condition que réalisent les animaux bien pourvus en réserves hydrocarbonées. Chez les sujets pauvres en glycogène, la glycémie dépasse, sans s'y arrêter, le taux convulsif.

DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355], et aussi PUTTER [1120], ont remarqué que parfois, la glycémie ayant baissé au-dessous de 0,045 pour 100 et jusqu'à 0,034 pour 100, sans convulsions, celles-ci apparaissent quand la glycémie remonte (0,053 pour 100 dans un cas). Nous avons, pour notre part, noté des faits du même ordre sur plusieurs lapins, tombés directement dans le coma sans convulsions : une prise de sang indiquait alors une glycémie inférieure à 0,040 pour 100; l'animal en danger de mort était injecté au glucose; avant de revenir à l'état normal et sous l'influence évidente du glucose, l'animal présentait une crise brève, mais très nette.

III. — FACTEURS INFLUENÇANT L'APPARITION, L'ALLURE ET LA TERMINAISON DU SYNDROME HYPOGLYCÉMIQUE

Comme pour la courbe hypoglycémique, ces facteurs peuvent tenir à l'insuline, à l'animal, ou aux circonstances extérieures.

A. FACTEURS SE RAPPORTANT A L'INSULINE. — La dose d'insuline, susceptible d'amener les crises, est, par définition, l'unité-lapin, si l'animal est normal dans tous les sens du terme et pèse 2 kilogrammes.

L'élévation des doses influe un peu sur la rapidité d'apparition des crises qui se réduit à une heure et même moins, tandis que l'unité met rarement en crise l'animal à jeun en moins de 2 heures ou même de 3 heures.

DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355] conseillent d'attendre 4 heures avant d'affirmer qu'un animal ne fera pas de crises. Dans un cas, avec un insuline préparée par la méthode canadienne, mais non purifiée, nous avons dû attendre de 11 heures à 18 heures, soit 7 heures, pour voir apparaître une crise caractéristique. Un de nos lapins met régulièrement 5 heures à réagir : il présente alors une glycémie de 0,03 pour 100.

Sous le nom de phénomène de la double dose convulsivante, DE JONGH [652] présente l'observation suivante :

Pour une dose unité d'insuline « purifiée », le lapin présente des convulsions. Si l'on diminue la dose, les convulsions n'apparaissent plus. Ainsi en est-il pour $\frac{2}{3}$ d'unité, pour $\frac{1}{2}$ unité. Si, par contre, on donne $\frac{1}{3}$ d'unité, les convulsions se produisent, et ainsi pour des doses légèrement supérieures ou légèrement inférieures à $\frac{1}{3}$ d'unité. Des doses moindres ne font plus apparaître de signes hypoglycémiques.

Cette observation, qui demande à être confirmée, s'expliquerait

par la présence, dans le complexe, de deux corps : l'insuline proprement dite et l'« anti-insuline ».

Si l'on représente par une courbe le rapport de la concentration (nombre d'unités injectées) à l'action (valeur de la glycémie), la courbe de l'insuline s'inscrit comme une droite et la courbe de l'anti-insuline, comme une parabole ayant la forme des courbes d'absorption bien connues en pharmacologie. La résultante, somme algébrique des deux courbes, présente un minimum dans la région où les deux composantes se rapprochent. Ce minimum d'action laisse la glycémie au-dessus du taux convulsivant, entre deux temps d'action convulsivante.

B. FACTEURS DUS AU RÉACTIF ANIMAL. — L'alimentation antérieure et l'état des réserves hydrocarbonées exercent une influence que nous avons notée sur le moment d'apparition et sur le caractère des signes présentés. Cette influence est du même ordre que celle qui régit la chute de glycémie.

ABDERHALDEN et WERTHEIMER [1 et 3] ont noté que des rats et des souris, à un régime de graisses et de protéines, ne réagissent que modérément à une dose trois fois égale à la dose léthale pour les témoins au régime normal ou au régime hydrocarboné.

Le poids de l'animal joue un rôle analogue, bien que, semble-t-il, moins important.

Enfin, il y a, d'un animal à l'autre, des variations individuelles considérables.

La dose unité met en crises, d'après DEPISH, HÖGLER et ÜBERRACK [355], 75 pour 100 des lapins.

À égalité de dose par kilogramme d'animal, l'insuline produit plus facilement des crises convulsives chez des animaux jeunes (GONZALES et CARRASCO FORMIGUERA [525]). Pour CAMMIDGE et HOWARD [241], les lapins albinos résistent mieux que les lapins ordinaires.

Enfin, nous rappellerons ici l'observation suivant laquelle les lapins réagissent mieux quand ils ont été, une fois déjà, mis en convulsions par l'insuline, et ainsi « sensibilisés » à son action ultérieure (BLATHERWICK [168]).

Comme exemple de variation individuelle, nous rapporterons le protocole suivant de 2 séries d'expériences menées sur plusieurs lapins avec la même préparation.

1° Le 26 janvier 1924, 2 lapins sont injectés avec une solution d'insuline brute préparée par la méthode de BEST (*i*/10-13),

a. — Lapin roux, vigoureux, pesant 2 750 grammes, à jeun depuis 24 heures, antérieurement bien nourri.

15 heures. — Injection sous-cutanée de 3 centimètres cubes de $i/10-13$.

17 h. 15. — Crise convulsive. L'animal se remet spontanément.

17 h. 25. — Nouvelle crise. Nouveau rétablissement spontané.

17 h. 35. — — — — —

17 h. 45. — — — — — violente, suivie de coma.

L'animal est remis par injection intraveineuse de 0^{gr},50 de glucose et de 0^{cm3},5 d'extrait surrénal. Le lendemain, animal normal.

b. — Lapin gris, peu musclé, poids 1 800 grammes, à jeun depuis 24 heures. Acheté la veille, et probablement mal nourri les jours précédents.

15 heures. — Injection sous-cutanée de 1^{cm3},5 de solution $i/10-13$, soit la moitié de la dose administrée au lapin précédent. Glycémie 0,93.

16 h. 30. — Quelques convulsions, puis brusquement coma profond. Glycémie 0,38. Injection de 0^{gr},50 de glucose dans la veine. L'animal se ranime, mais reste somnolent.

16 h. 45. — Crise convulsive, suivie de coma. Nouvelle injection de 1 gramme de glucose.

17 heures. — L'animal s'éveille un peu et mange du pain imbibé de glucose.

17 h. 15. — Nouvelle crise convulsive. Injection intraveineuse de 0^{gr},50 de glucose additionné de 0^{cm3},5 d'extrait surrénal. L'animal se remet, reste somnolent.

19 h. 20. — L'animal est somnolent quand nous quittons le laboratoire. Le lendemain, il est trouvé mort, raidi en hyperextension, hors de sa cage d'où il a été jeté par une crise convulsive.

2° Le 25 juin 1924, 3 lapins sont injectés avec une insuline semi-purifiée préparée par la méthode de DUDLEY.

a. — Lapin noir et blanc, poids 2 405 grammes, à jeun depuis 24 heures.

12 h. 10. — Injection de 4 milligrammes insuline CB/1-1 bis.

14 h. 25. — Glycémie : 0,60.

17 heures. — Remis dans sa cage sans avoir présenté aucun signe.

b. Lapin gris, poids 2 475 grammes, à jeun depuis 24 heures.

12 h. 25. — Injection de 2 milligrammes du même produit.

14 h. 20. — Glycémie 0,60.

16 h. 15. — Convulsions ; se remet spontanément.

c. — Lapin jaune, poids 1 885 grammes, à jeun depuis 24 heures. Animal maigre, malingre.

14 heures. — Injection de 1 milligramme du même produit.

15 h. 45. — Convulsions; se remet par injection de glucose.

17 heures. — Nouvelle crise convulsive; nouvelle injection de glucose. Le lendemain, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

C. FACTEURS EXTÉRIEURS. — La *température*, comme sur la chute de glycémie, influe sur les crises, qui se produisent plus facilement quand la température s'élève. Le fait est net surtout pour les petits mammifères : souris (KROGH [709]), rats blancs (VOETGLIN et DUNN [1316]), et plus encore dans le cas des animaux à sang froid (HUXLEY et FULTON [631], SIMONNET [1219]). LAUFBERGER [771] considère cependant la température comme sans influence sur les effets de l'insuline, sauf chez les poikilothermes.

IV. — DISPARITION DES SYMPTÔMES PAR ADMINISTRATION DE SUCRE

L'injection de glucose au lapin en crises par l'insuline fait disparaître les symptômes avec une rapidité surprenante. Souvent, on assiste à une résurrection presque miraculeuse. Qu'on nous permette de rapporter l'anecdote suivante, datant de février 1924 (Laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu). Un lapin, injecté deux heures auparavant avec un produit obtenu par la méthode de DUDLEY, était tombé dans le coma, après une série de crises convulsives. La respiration devenait superficielle. Pour ne pas perdre l'animal, nous injectons alors une solution de glucose à 20 pour 100, dans la veine de l'oreille. L'animal, étant moribond, n'était pas fixé, et nous étions sans aide. Quelle ne fut pas notre stupéfaction de voir, sous l'effet du glucose et pendant l'injection, l'animal reprendre vie, se débarrasser de l'aiguille et nous fausser prestement compagnie.

Le quantité de glucose à injecter est de l'ordre de 1 gramme au moins par kilogramme d'animal (2 grammes d'après MACLEOD [904]). Pour conserver les animaux, en cas de fortes doses d'insuline, il est bon de joindre à l'injection intraveineuse une injection sous-cutanée, intramusculaire, ou mieux, intrapéritonéale qui servira de réserve de glucose.

La promptitude du rétablissement de l'animal dépend beaucoup de

la précocité de l'intervention. Il est rare qu'on puisse observer des rétablissements aussi rapides que celui rapporté plus haut, chez des animaux en plein coma. Dans ce cas, il faut attendre généralement 1/4 d'heure à 1 heure pour que l'animal revienne à la normale. La faiblesse de la circulation peut en être rendue responsable. Si l'injection de glucose est faite au début des accidents, le rétablissement est beaucoup plus rapide, de l'ordre de 3 à 5 minutes ou même moins. L'animal, une fois rétabli, se met à manger avec avidité. Rien ne subsiste des signes si intenses.

Si l'animal possède des réserves hydrocarbonées naturelles, on peut mobiliser son glycogène hépatique par injection d'adrénaline, et c'est une bonne méthode pour rétablir les animaux. Elle n'est toutefois pas applicable aux sujets inanitiés. Il n'est pas conseillé de la transposer en clinique, car le foie des diabétiques est peu fourni, ou même complètement dépourvu de glycogène.

IMPORTANCE DE LA NATURE DU SUCRE INJECTÉ. — Dans leur étude du chien hépatectomisé, MANN et MAGATH [923, 928, 929] avaient observé que seuls, certains sucres étaient capables de faire disparaître les symptômes présentés par l'animal à partir d'un certain abaissement de la glycémie. Ils y avaient vu le moyen de suivre les rapports de la constitution chimique des corps avec leur utilisation par l'organisme.

L'hypoglycémie par l'insuline a permis de poursuivre ces recherches avec un matériel expérimental beaucoup plus pratique.

NOBLE et MACLEOD [1035], les premiers, observèrent que seuls, le glucose et le mannose pouvaient rétablir l'animal en convulsions hypoglycémiques. Le fructose, le galactose, le maltose ne procurent qu'une amélioration passagère. Le lactose, les pentoses, la glycérine, l'alcool, les alcalins sont sans action.

L'inefficacité des injections intraveineuses de saccharose à rétablir les animaux insulinés a été confirmée par SAMMARTINO et LIOTTA [1175] et par MOSCHINI [995]. Ce dernier a observé en outre que le lévulose, le galactose, le saccharose et le maltose, impropres à rétablir l'animal insuliné si on les injecte, se conduisent, à cet égard, comme le glucose, si on prend soin de les administrer par voie digestive, suffisamment à l'avance pour que l'organisme ait pu les transformer en glucose.

Enfin, la glucosamine [994], inactive en injection, protège l'animal des convulsions insuliniques, si on lui fait ingérer cette substance.

L'étude a été reprise de façon très complète par HERRING, IRVINE et MACLEOD [601], au moyen de sucres très purs et en expérimentant sur des souris.

Nous ne ferons ici que résumer très brièvement ce travail considérable.

Les seuls sucres qui se soient montrés physiologiquement actifs, du point de vue qui nous intéresse, ont été des sucres réducteurs non substitués, à savoir, par ordre d'activité : le glucose, le mannose, le maltose (presque aussi actif que le glucose), le fructose, à action seulement temporaire, ainsi que le galactose. Le lactose s'est montré tout à fait inactif.

Inactifs aussi toute une série de composés synthétiques ou naturels voisins des hexoses :

Sucres réducteurs substitués, comme le tétra-acétylfructose, le tétraméthyl- et le triméthylglucose ;

Glucosides, comme le sucrose, les α et β méthylglucosides, les tétraméthyl β et tétraméthyl γ méthylglucosides, le glucose mono-acétone, la salicine ;

Alcools, comme le mannitol, le dulcitol ;

Anhydrosucres, comme le β glucosane.

Si l'on veut établir un rapport entre la structure des composés étudiés et leur action, on peut remarquer que deux conditions sont nécessaires pour qu'un sucre soit physiologiquement actif :

1° Présence du groupement réducteur (car les méthylglucosides sont inactifs).

2° Présence d'une chaîne asymétrique de forme donnée. On peut essayer de déterminer cette forme :

Soit schématiquement la formule du glucose :



Si l'on numérote de 1 à 6 les atomes de carbone à partir de la fonction aldéhyde, seuls les groupements 2, 3, 4 et 5 seront en cause, 1 représentant la fonction réductrice nécessaire ;

6 représentant la fonction alcool primaire, qui n'est pas en jeu, car le maltose, où cette fonction est bloquée, est physiologiquement actif ;

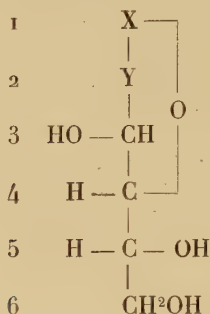
2 doit être indifférent, car le mannose est à peu près égal au glucose pour rétablir l'animal, et l'on sait que le carbone 2 est disposé de façon inverse dans l'un et l'autre sucre :

Glucose : $1 \begin{array}{c} \perp \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 2 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 4 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 5 \end{array} 6$

Mannose : $1 \begin{array}{c} \perp \\ 1 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 2 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 3 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 4 \end{array} \begin{array}{c} \perp \\ 5 \end{array} 6$

Par contre, le dispositif important concerne les positions 3, 4 et 5.

En résumé, conclut IRVINE : le type de molécule hydrocarbonée capable d'agir efficacement sur les symptômes convulsifs causés par l'administration d'insuline peut être représenté par le schéma suivant, dans lequel X et Y représentent un groupement réducteur.



Il est à remarquer que les 3 hexoses correspondant à cette formule sont justement les 3 sucres directement fermentescibles par action de la levûre de bière.

Pour en terminer avec cette question, nous rapporterons que, d'après LAUFBERGER [771], la dioxyacétone, et d'après COLLAZO et SUPNIEWSKI [301], le lactate de sodium, s'opposent aux convulsions hypoglycémiques à la façon du glucose.

V. — MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DES SYMPTÔMES HYPOGLYCÉMIQUES

L'opinion courante et le bon sens indiquent que ces symptômes sont en rapport avec l'hypoglycémie : ils apparaissent pour une glycémie abaissée ; ils disparaissent quand le taux du sucre sanguin se relève spontanément ou artificiellement.

Nous les avons rapprochés des phénomènes analogues constatés par MANN et MAGATH [923, 927, 929] chez des chiens hypoglycémiques après hépatectomie. FISCHLER [449] les a identifiés aux signes d'« intoxication glycoprive » décrits par lui en 1913-1914, et observés chez des chiens hypoglycémiques par fistule d'Eck ou phloridzinés.

L'interprétation de FISCHLER est d'ailleurs indirecte : l'absence d'une quantité suffisante de sucre troublerait le métabolisme hépatique au point de produire la formation de composés azotés toxiques responsables des symptômes.

GIGON [503] a repris récemment, sans preuves bien concluantes, une hypothèse du même ordre sur la toxicité de l'insuline.

Nous ne traiterons ici que des signes qui « tiennent réellement à la baisse de la glycémie », et non aux phénomènes toxiques causés par des « substances indéterminées, qui souillent certains extraits pancréatiques » (DESGREZ, BIERRY, RATHERY [359, 361, 362]).

Dans la plupart des cas, d'ailleurs, le syndrome est bien dû à l'hypoglycémie et non pas à une action toxique propre du produit, étrangère à son action sur la glycémie.

CHABANIER, LOBO-ONELL et LEBERT [261] et DE JONGH et LAQUEUR [653] ont pu administrer à des lapins des doses massives d'insuline sans observer de phénomènes toxiques, à condition que ces animaux reçoivent simultanément, par voie digestive, des quantités convenables de sucre.

L'allure convulsive des accidents conduit naturellement à l'hypothèse d'une excitation des centres nerveux supérieurs, comme dans le cas des convulsions asphyxiques.

OLMSTEDT et LOGAN [1048] se sont efforcés de localiser cette excitation par des expériences sur le chat: les neurones inférieurs ne sont pas en cause: chez des chats décapités, dont le système nerveux central est réduit à la moelle, l'insuline ne provoque pas de convulsions et la glycémie peut tomber très bas au-dessous du taux convulsif sans qu'apparaisse aucun signe convulsif. Chez les animaux décérébrés, on voit les convulsions se produire comme si l'animal était intact, pour une glycémie du même ordre. L'excitation porte donc entre le cerveau et la moelle, c'est-à-dire, vraisemblablement, au niveau du bulbe.

Toutefois, les chats décérébrés, dont on a respecté l'hypophyse, se montrent réfractaires à l'action hypoglycémiant et convulsivante de l'insuline, ce qu'OLMSTEDT et LOGAN interprètent en faveur d'une action antagoniste de la glande pituitaire.

Un travail de KLEITMANN et MAGNUS [691], sur le lapin et sur le chat, prouve également la localisation bulbaire des effets nerveux de l'hypoglycémie: la présence du bulbe est en effet nécessaire pour qu'apparaissent les convulsions hypoglycémiques. Elles se produisent malgré la destruction du cerveau, des couches optiques, de la partie antérieure du mésocéphale, du labyrinthe.

D'après ces auteurs, l'hypoglycémie causerait progressivement: une excitation des centres moteurs de la moelle, suivie de convulsions; une paralysie progressive des réflexes d'équilibre et de certains réflexes labyrinthiques; un arrêt respiratoire.

Comment l'hypoglycémie excite-t-elle les centres bulbaires ?

L'analogie des convulsions hypoglycémiques avec les convulsions asphyxiques que provoque, par exemple, l'occlusion de la trachée, a fait supposer qu'il s'agissait d'un trouble du processus d'oxydation, hypothèse en apparence appuyée par l'aspect veineux du sang artériel de l'animal en convulsions.

Il ne s'agit pas d'un manque d'oxygène, car les convulsions se produisent aussi bien quand l'animal est placé dans une atmosphère d'oxygène pur (OLMSTED et TAYLOR [1049]).

OLMSTED et TAYLOR [1049-1050] ont montré que, sur le chat décapité ou décérébré (dans ce dernier cas, la respiration naturelle est conservée), l'insuline augmente nettement la concentration du sang en hémoglobine et sa capacité en oxygène au moment où la glycémie est le plus abaissée.

Le défaut d'oxydation des cellules nerveuses n'est donc certainement pas dû ici au défaut d'apport d'oxygène par le sang, mais plutôt à une viciation du pouvoir qu'a leur protoplasma de consommer cet oxygène.

Telle est d'ailleurs la conclusion de MACLEOD [904] dans son dernier exposé de la question.

Il semble qu'il soit encore un peu prématuré d'avoir à ce sujet une opinion formelle, et le fait que CORI [321], dosant le sucre dans l'encéphale de l'animal tué en convulsions hypoglycémiques, ne l'ait pas trouvé diminué, indique que certaines réserves sont encore à faire sur l'explication donnée par MACLEOD.

Quelques auteurs allemands attribuent le syndrome convulsif, non pas à l'hypoglycémie, mais aux troubles de la régulation hydrique que provoque l'insuline, et que nous étudierons plus loin. Leur critique est basée sur l'observation de symptômes analogues chez des sujets ne présentant pas d'hypoglycémie (REDISH [1133], LAURITZEN [776], BORNSTEIN et HOLM [200]), et, inversement, de glycémies extrêmement basses, atteignant même dans un cas 0,028 pour 100 sans qu'apparaissent les signes convulsifs (STRAUSS et SIMON [1248], LAUFBERGER [772]). Des faits analogues ont été constatés par LAX et PETENYI [780] chez des enfants atteints de tétanie dans la période d'hypoglycémie qui suit l'hyperglycémie adrénalinique. Des valeurs de 0,060 pour 100 ne sont pas rares pour la glycémie des malades atteints de dystrophie adiposogénitale ou de myxœdème.

GABBE [482] a noté, chez des grenouilles, des glycémies plutôt supérieures à la normale au moment des convulsions, qu'il rapporte à une teneur excessive du sang en peptones, témoignant d'une accé-

lération anormale de la désintégration protéique, et révélée par les variations de la tension superficielle du sérum.

Si curieuses que soient ces observations, il semble bien que l'ensemble des faits soit suffisant pour faire mériter aux signes consécutifs à l'injection d'insuline le nom de syndrome hypoglycémique.

γ. — Action de l'insuline sur différentes espèces de la série animale. — *I. — LES VERTÉBRÉS A SANG CHAUD* réagissent à l'insuline à peu près comme le lapin pris pour type ; la chute de glycémie se fait suivant une courbe de forme analogue, les symptômes d'hypoglycémie sont du même ordre et leur taux d'apparition ne s'éloigne guère du taux convulsivant pour le lapin.

Chez l'homme normal étudié par BANTING, BEST, DOBBIN et GILCHRIST [107], par FLETCHER et CAMPBELL [453], par LYMAN, NICHOLLS et MAC CANN [875], et surtout par SEVRINGHAUS, HIRK et HEATH [1211], l'intensité de l'hypoglycémie par l'insuline et sa durée sont assez variables pour qu'on ne puisse déduire, à priori, l'action du produit d'après son dosage en fonction du poids du sujet. D'après BODANSKY et SIMPSON [188], la chute de glycémie n'est pas aussi grande, à poids égal, chez les sujets gras et chez les sujets maigres.

L'apparition des signes hypoglycémiques est plus facile à suivre que chez l'animal, car les symptômes prémonitoires subjectifs peuvent être notés.

Pour FLETCHER et CAMPBELL [453], le taux d'apparition des symptômes varie suivant les sujets de 0,070 à 0,035 pour 100 ; pour SEVRINGHAUS, HIRK et HEATH [1211], de 0,065 à 0,040 pour 100. De nombreux tableaux symptomatiques ont été faits de cette réaction hypoglycémique. Au début, et pour des valeurs de la glycémie comprises entre 0,090 et 0,060, on observe de la nervosité avec sensation de faim et de faiblesse, ou bien, d'après MACLEAN [892], de la congestion de la face avec transpiration souvent suivie de pâleur. Plus tard, vers 0,050, le sujet devient hyperémotif, avec instabilité, confusion mentale ou même aphasie. Il y a incoordination des mouvements, ou même trémulation. Si la glycémie s'abaisse encore, on peut voir le malade perdre connaissance, entrer en convulsions, et même tomber dans le coma et mourir. De tels cas sont extrêmement rares, étant donné la facilité très grande avec laquelle disparaissent ces symptômes quand le malade boit un peu de sucre, ou, s'il a perdu connaissance, quand on lui injecte du glucose. Par contre, l'absence de tout phénomène anormal a pu être notée pour des glycémies très basses :

0,037 pour 100 (STRAUSS et SIMON [1248]).

0,025 pour 100 (LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875]).

0,020 pour 100 (LAUFBERGER [772]).

POULTON [1116] a publié une nomenclature statistique des principaux symptômes observés dans 31 cas d'hypoglycémie chez des malades traités par l'insuline. On y trouve : de l'agitation dans 21 cas ; — des sueurs dans 19 ; — de la faim, une sensation de vide, des nausées dans 10 cas ; — des vertiges, des étourdissements dans 9 cas ; — des troubles mentaux divers (anxiété, excitation, dépression, confusion, état ébrieux) dans 7 cas ; — de la céphalée dans 6 cas ; — des palpitations ou de l'arythmie cardiaque dans 4 cas ; — une sensation d'épuisement et de fatigue dans 4 cas ; — de la faiblesse dans 3 cas ; — des symptômes oculaires dans 3 cas ; — de l'engourdissement dans 2 cas ; — une sensation de froid dans 2 cas ; — de la diarrhée dans un cas ; — des fourmillements dans un cas.

Chez le *chien*, la courbe de glycémie est toujours du même type (DESGREZ [361 et 362]). Le syndrome hypoglycémique n'apparaît nettement que pour des valeurs relativement basses, inférieures à 0,040 pour 100. Les premiers signes sont ordinairement : la tachypnée, la faiblesse, l'hyperexcitabilité ; l'animal aboie. Quand les convulsions apparaissent, généralement précédées de trémulations, elles sont tétaniformes plutôt que cloniques. La téτανisation des muscles respiratoires n'est pas rare (MACLEOD [900]).

D'après DELEZENNE, HALLION et LEDEBT [351], le chien présenterait aussi des variations individuelles considérables dans ses réactions à l'insuline.

D'après COLLAZO et HÄNDEL [298], on observerait fréquemment chez le chien, le lendemain de l'expérience, une hyperglycémie notable (atteignant dans un cas 1^{er},70 sans glycosurie) correspondant, d'après les auteurs, à la libération de glycogène mis en réserve au cours de l'action de l'insuline.

Chez le *chat*, les signes d'hypoglycémie sont du même ordre. La salivation est particulièrement profuse. Il y a relâchement des sphincters.

Chez le *mouton* (BODANKY [186]), la courbe glycémique est analogue à celle des cas précédents, courbe très vaguement liée aux doses injectées qui semblent influencer surtout la durée du plateau d'hypoglycémie. Pour 5 unités, la glycémie d'un mouton de 50 kilogrammes remonte dès qu'elle a atteint son minimum. Pour 10 unités, le minimum de la glycémie se maintient 1 heure. Pour 15 unités,

il se prolonge 2 ou 3 heures. Cependant, même pour 5 unités, la courbe présente un plateau si l'animal est à jeun depuis plus de 18 heures. Même pour une glycémie de 0,03 pour 100, il n'a pas été observé de convulsions.

Chez la *chèvre*, comme chez le *cheval* et le *porc*, observés par HOUSSAY, SORDELLI et MAZOCCO [627 et 1227], les effets sont du même ordre.

KÜHN et BAUR [713] ont décrit en détail les signes hypoglycémiques chez la chèvre.

Chez le *cobaye*, plus résistant à l'insuline que le lapin (ABDERHALDEN et WERTHEIMER [3]), les symptômes ressemblent à ceux que présente le lapin. Voici une observation personnelle d'un essai d'insuline sur cobaye :

17 avril 1924, 14 h. 30. — Un cobaye femelle, pesant 445 grammes, reçoit sous la peau 1 centimètre cube de la solution d'insuline $i/10-13$, soit environ 2 unités-lapin

16 heures. — L'animal s'agite, court de tous côtés.

16 h. 15. — Le cobaye se fatigue facilement, se tient la tête fléchie.

16 h. 30. — Les membres postérieurs deviennent gênés.

17 heures. — Quelques petits mouvements convulsifs.

17 h. 30. — Convulsions typiques, de même caractère que celles du lapin : flexion et extension brusques des membres, puis rotation du corps sur son axe, en tonneau. La crise se termine par un coma. L'animal est couché sur le flanc, inerte, respiration superficielle.

17 h. 45. — Injection de 2 grammes de glucose sous la peau.

21 heures. — Nouvelle période d'agitation sans convulsions. L'animal, jusque-là somnolent, se met à manger. Le lendemain, il est tout à fait normal.

Les *rats blancs* (ABDERHALDEN et WERTHEIMER [3], VOEGTLIN et DUNN [1316]) et les *souris* (FRASER [467], HERRING [601]) présentent un syndrome assez voisin. Ces animaux, d'une résistance remarquable à l'insuline (GREVENSTUK, LAQUER et RIEBENSAHM [540]), deviennent particulièrement sensibles si la température ambiante est élevée. C'est ainsi que la mortalité du rat blanc est augmentée si la température passe de 28° à 30°.

KROGH [709] conseille d'expérimenter l'insuline sur les souris au thermostat à 28°. Si la température ambiante est faible, l'animal devient inerte, sa température s'abaisse considérablement, mais il ne présente pas de crises. Pour FRASER, l'unité-souris serait représentée par $1/400$ de centimètre cube d'une solution à 5 unités-lapin par centimètre cube, soit $1/80$ d'unité-lapin.

Pour CHEADLE [279] l'unité-lapin vaudrait 167 unités-souris.

Nous résumerons la description des signes d'hypoglycémie chez la souris, tels que les a observés HERRING [601] : 45 à 90 minutes après l'injection, les souris deviennent irritables, agitées, leur queue se raidit et pointe vers le haut ou vers le bas, ou bien se recourbe au-dessus de leur dos. Les convulsions apparaissent rapidement, parfois précédées de paralysie des membres. La crise affecte 2 types : le plus fréquemment, la souris court follement, saute et se roule, puis présente des convulsions cloniques. Moins souvent, la souris se met en spasme tonique; le dos est en arc, la tête et les membres en hyperextension. Entre les crises, l'animal est flasque, inerte. La paralysie des membres postérieurs caractérise l'attitude.

Comme chez le lapin, une dose massive met directement l'animal dans le coma. La respiration prend le type convulsif et l'animal meurt si l'on n'intervient pas en injectant du glucose.

Les oiseaux semblent particulièrement résistants à l'insuline, d'après les expériences faites sur le pigeon par SORDELLI, HOUSSAY et MAZOCO [1227], par RIDDLE [1146], HONEYWELL et RIDDLE [621] et par ABDERAHLDEN et WERTHEIMER [3].

L'abaissement maximum de la glycémie (HONEYWELL et RIDDLE [621]) se produirait au bout de 2 heures environ pour des doses faibles. La durée de l'hypoglycémie varie non seulement avec la dose, mais avec l'espèce du pigeon. La grande résistance du pigeon à l'action mortelle de l'insuline permet, sur cet oiseau, l'étude des effets de doses massives impossibles à observer chez les mammifères.

II. Chez les VERTÉBRÉS POÏKILOTHERMES, les réactions paraissent, dans leur ensemble, assez différentes de celles des animaux à sang chaud.

Batraciens. — La grenouille a surtout été étudiée. Malgré la difficulté des techniques, il est établi que l'insuline abaisse la glycémie de la grenouille. Mais il faut des doses relativement colossales par rapport au poids de l'animal.

De plus, la chute de la glycémie est très lente. Le temps de latence, l'allure de la courbe, le moment d'apparition des symptômes dépendent beaucoup de la température. Ces faits, constatés par HUXLEY et FULTON [631], ont été confirmés par HOUSSAY et RIETTI [626], par OLMSTED [1046] (opérant sur des grenouilles géantes, par MANN, BOLL-

MANN et MAGATH [925], par SIMONNET [1219], par ABDERAHLDEN et WERTHEIMER [3], et plus récemment, par SCHWARTZ et BRICKA [1199], qui concluent :

« L'insuline, aux doses de 1/50 à 1/100 d'unité et à une température de 10° à 30°, a toujours provoqué un abaissement notable de la glycémie et l'a même très souvent fait tomber à zéro ». L'hypoglycémie débute 4 à 5 heures après l'injection. Elle dure plusieurs jours.

En ce qui concerne les symptômes d'hypoglycémie, HUXLEY et FULTON [631], chez la grenouille, ont observé des convulsions au bout de 10 heures à 30° et de 6 jours à 7°. D'après ces auteurs, « l'insuline agit aussi rapidement que les tissus sont susceptibles d'être influencés par elle, suivant la nature de leur métabolisme ».

Si l'on construit la courbe des températures auxquelles apparaissent les convulsions en fonction du temps qui précède leur apparition, et qu'on poursuive sur le papier cette courbe jusqu'à 37° (température irréalisable en fait, car mortelle pour les grenouilles), on constate que l'insuline amènerait les convulsions en 1 h. 1/2 à 2 h. 1/2 comme chez les mammifères.

Bien que SIMONNET [1219] n'ait pas été à même de les observer, les convulsions hypoglycémiques ont été confirmées par HOUSSAY et RIETTI [626] sur des grenouilles et sur des crapauds ; par OLMSTED [1046] sur des grenouilles géantes de 300 à 500 grammes ; par AZUMA et HARTREE [92], sur des grenouilles pour des doses de 2 à 5 unités injectées dans les sacs lymphatiques ; par GABBE [482], pour des doses de 3 unités par 100 grammes de grenouille ; et par SCHWARTZ et BRICKA [1199], dont la description peut être ainsi résumée :

Les animaux présentent de l'asthénie et de l'atonie. Ils sont flasques, prostrés, ne cherchent pas à fuir quand on les saisit. Si on les poursuit, ils se fatiguent vite.

L'intensité des troubles et leur rapidité d'apparition dépendent de la température ambiante (1 jour à 30°, 4 à 5 jours à 10°). Pour des doses qui ne sont pas excessives, et à basse température, l'animal se remet spontanément.

Dans 5 cas, des attaques tétaniformes ont été observées, caractérisées par des fibrillations musculaires, suivies de secousses cloniques, puis de convulsions tétaniformes analogues à celles que détermine la strychnine.

Pour des doses de l'ordre de 1/50 d'unité, l'animal se remet spontanément.

MANN, BOLLMANN et MAGATH [925] ont noté que les grenouilles insu-

linées à fortes doses mouraient sans qu'une injection de glucose paraisse avoir la moindre action curative.

AZUMA et HARTREE [92] rapportent un cas semblable. La grenouille insulinée et en convulsions, guérie momentanément par injection de glucose, mourut néanmoins deux jours plus tard.

D'après GABBE [482], les convulsions sont suivies d'un état paralytique dans lequel l'excitation électrique de la moelle dorsale ne provoque pas de contractions musculaires, l'excitabilité périphérique étant cependant conservée. Alors seulement la glycémie s'abaisse et atteint 0,045 pour 100 ou moins.

HOUSSAY et RIETTI [626] ont constaté que la peau des batraciens insulinés devenait foncée.

KROSZCZYNSKI [711] a essayé l'action de l'insuline sur des têtards immergés dans une solution contenant de 8 à 32 unités d'insuline par 20 centimètres cubes. Après 4 à 5 heures d'immersion, les têtards présentent de l'agitation, puis, vers la 12^e heure, les mouvements spontanés se calment. Par contre, les animaux réagissent violemment aux excitations mécaniques. Puis apparaissent des troubles de l'équilibre et du tremblement convulsif, et au bout de 24 heures environ, un coma mortel.

L'action est plus rapide si les animaux ont reçu de l'insuline en injection sous-cutanée, ou si le liquide d'immersion est maintenu à 30°.

L'addition de glucose supprime l'action de l'insuline, qu'empêcheraient également les extraits hypophysaires et l'atropine.

Parmi les *Reptiles*, la *tortue* n'a présenté aucun symptôme après injection à l'insuline (MANN, BOLLMANN, MAGATH [925], OLMSTED [1046]).

Des petits *caïmans* ont été injectés par HOUSSAY et RIETTI [626], avec hypoglycémie et convulsions pour des doses de 10 à 60 unités cliniques.

Les *Poissons* n'ont donné à HOUSSAY et RIETTI [626] que des résultats inconstants. Par contre, MANN, BOLLMANN et MAGATH [925], expérimentant sur le « garpiki » (*Lepisosteus plastosomus*) ont observé de l'hypoglycémie et des signes d'excitation et des troubles de l'équilibre.

OLMSTED [1046] a décrit en détail la réaction à l'insuline du « Catfish » (*Ameiurus nebulosus*). Pour 4 unités cliniques, l'animal paraît d'abord somnolent, puis s'agite, vient aspirer de l'air à la surface. Il peut même présenter de véritables convulsions avec mouvements désordonnés des nageoires et rotation du corps sur lui-même.

Le moment d'apparition des crises varie là encore avec la température de l'eau. Les symptômes se produisent au bout de 50 heures à 20°, de 15 heures seulement à 25°, ce qui confirme l'opinion de HUXLEY et FULTON [631].

COLLIP [310] a observé également des réactions hypoglycémiques graves chez des poissons 24 heures à 48 heures après injection d'insuline.

En résumé, l'insuline agit d'une façon à peu près semblable sur l'ensemble des vertébrés, dont elle abaisse la glycémie et chez qui elle provoque des phénomènes du même ordre : dyspnée, parésie ou paralysie, convulsions, puis coma et mort pour des doses suffisantes. La dose létale paraît environ 10 fois supérieure à la dose convulsivante. La marge de sécurité est plus grande chez les carnivores que chez les herbivores. Les oiseaux sont moins sensibles à l'insuline que les mammifères. Les vertébrés à sang froid sont encore plus résistants.

III. Chez les *INVERTÉBRÉS*, l'action de l'insuline a été recherchée par HEMMINGSEN [597]. Cet auteur a vu l'insuline augmenter le pouvoir réducteur du sang des larves de *papillon*. L'insuline s'est montrée sans effet sur la vitesse de disparition du sucre injecté à des larves de *papillon* ou à des *écrevisses*.

L'étude du quotient respiratoire des larves de *papillon* montre une élévation 2 h. 1/2 après l'injection d'insuline.

COLLIP [310] a trouvé chez les Peignes (*Mya Arenaria*) et chez les crabes une grande résistance à l'action de l'insuline.

2. — **Passage en série du pouvoir hypoglycémiant d'un animal à l'autre.** — SCOTT et BEST [1201] ont montré que, du sang d'un lapin insuliné, on pouvait extraire de l'insuline capable d'abaisser la glycémie d'un autre lapin. Là n'est pas la question.

COLLIP [307] a observé que le sang des animaux en convulsions hypoglycémiques, injecté à d'autres sujets, présentait un pouvoir hypoglycémiant considérable, durable, et déterminait la mort par hypoglycémie, en plusieurs jours, et à coup sûr.

La première série de faits porte sur des lapins injectés avec des extraits végétaux (glycokinin). Le produit avait déterminé chez le lapin une hypoglycémie lente à s'établir, mais durable, et, pour une dose suffisante, fatale, malgré l'injection de glucose. Du sang prélevé sur cet animal hypoglycémique garde son action, transmissible en série, comme l'indique l'exemple suivant, emprunté à COLLIP [307] :

Un lapin n° 6 reçoit un extrait d'oignons verts correspondant à 320 grammes de matière première. La glycémie, de 0,108 pour 100 au départ, tombe à 0,080 le troisième jour, puis elle remonte. 17 jours après, l'animal est trouvé somnolent. Une prise de sang indique 0,048 de glucose pour 100. L'animal est tué par saignée. Son sang est injecté à 3 lapins. L'un (lapin n° 7) reçoit 14 centimètres cubes de sérum. Sa glycémie tombe de 0,103 à 0,062. Il meurt le troisième jour.

Un second lapin (n° 8) reçoit 5 centimètres cubes de sérum. Sa glycémie est tombée à 0,052 le lendemain. Il meurt dans la nuit.

Un troisième lapin (n° 10) reçoit le liquide de lavage des globules du sang du lapin n° 8. Il meurt en 2 jours avec une glycémie de 0,024.

Un lapin n° 9, injecté avec le sang du lapin n° 8, meurt le lendemain avec une glycémie de 0,020.

Ces passages semblent pouvoir être répétés indéfiniment, ainsi que l'a montré COLLIP [308], dans une communication ultérieure.

Le fait a été étendu à un certain nombre d'hypoglycémies. Le pouvoir hypoglycémiant en série a été retrouvé dans le sang des lapins en hypoglycémie profonde pour une des causes suivantes :

Injection de certains extraits végétaux (glycokinin); — injection d'insuline à dose massive; — injection de sulfate de guanidine; — hypoglycémie par coccidiose; — hépatectomie totale (MANN et MAGATH; — inanition prolongée.

L'hypoglycémie, confirmée par le dosage, se manifeste extérieurement par de la faiblesse, des convulsions et un collapsus aboutissant à la mort. Les symptômes peuvent être momentanément supprimés par injection de glucose, mais ils reparaissent au bout de quelques heures et la mort en est la terminaison constante. 1/20 de centimètre cube du sang de passage paraît suffire à entraîner ainsi la mort d'un lapin adulte.

Sur la nature du principe hypoglycémiant transmissible en série, les points suivants ont été établis par COLLIP [308] :

a) Il est encore actif après 12 minutes à 80° ou au bain-marie bouillant, ou après passage à l'autoclave à 7 atmosphères.

b) Il dialyse à travers une vessie de poisson.

c) Des solutions peuvent être concentrées à feu nu.

d) Il se retrouve dans le filtrat, après défécation du sérum ou du sang par la méthode de Folin et Wu (à l'acide tungstique).

e) Il est facile de l'extraire du sang par précipitation au sulfate d'ammoniaque.

Ajoutons toutefois que ces résultats n'ont pas été confirmés jusqu'ici par d'autres auteurs. STASIAK [1232] a cherché à reproduire ces expériences et n'a pu observer aucun des faits publiés par COLLIP, sauf une action hypoglycémiant assez nette du sang de lapin injecté au sulfate de guanidine.

b. — Glycémies anormales. — L'insuline agit aussi sur la glycémie anormale.

Rien à remarquer de son action sur l'hypoglycémie. Il est bien évident que les sujets hypoglycémiques au départ seront particulièrement sensibles à l'insuline. Tel est le cas des lapins atteints de coccidiose hépatique.

Plus importante à étudier est l'action de l'insuline sur les hyperglycémies expérimentales ou spontanées (diabète).

α. — Hyperglycémies expérimentales. — Dès 1922, BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD et NOBLE [106] ont essayé l'action de l'insuline sur les diverses hyperglycémies expérimentales connues, et peu de choses ont été ajoutées depuis cette étude.

I. — HYPERGLYCÉMIE PAR ADMINISTRATION DE SUCRE

Ce n'est pas ici le lieu d'exposer ni de discuter les modalités de l'hyperglycémie alimentaire. Rappelons seulement qu'elle introduit, dans l'expérience, un facteur indéterminé : la rapidité d'absorption par le tube digestif. Aussi les expérimentateurs ont-ils surtout employé l'administration par voie sous-cutanée ou mieux par voie intraveineuse. L'insuline diminue considérablement l'intensité et la durée de l'hyperglycémie causée par injection de glucose (EADIE et MACLEOD [403]). L'effet le plus important sur l'hyperglycémie s'obtient quand on injecte le glucose une heure après l'insuline. Quand on injecte à la fois glucose et insuline, c'est la durée, plus que l'intensité de l'action sur la glycémie, qui est affectée. Au bout de 2 heures, l'effet de l'insuline faiblit et au bout de 4 heures, il a presque disparu.

EADIE et MACLEOD ont cherché à baser, sur ces observations, une méthode de titrage de l'insuline. L'unité d'insuline serait la quantité capable de prévenir l'élévation de la glycémie au dessus du taux normal de 0,115 pour 100, 30 minutes après l'injection sous-cutanée de 2 grammes de glucose par kilogramme d'animal, l'insuline ayant été injectée une heure avant le glucose.

En raison des résultats inconstants, cette méthode n'a pas été retenue par l'usage.

Par injection très lente (« injection permanente ») d'une solution contenant des quantités ajustées de glucose et d'insuline, BOUCKAERT et STRICKER [205] sont parvenus à maintenir la glycémie de l'animal normal sensiblement en équilibre. Ce procédé a permis en outre la détermination de l'équivalent glucose-insuline.

L'étude des rapports quantitatifs entre la dose d'insuline injectée et le sucre disparu fera plus loin l'objet d'un paragraphe spécial.

II. — HYPERGLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE PROPREMENT DITE

Il serait tout à fait déplacé d'exposer ici le mécanisme de l'hyperglycémie adrénalinique. Ce point est d'ailleurs envisagé, du moins dans ses rapports avec la sécrétion interne du pancréas, dans un chapitre annexé à la quatrième partie de ce travail.

A l'hyperglycémie adrénalinique proprement dite, nous joindrons l'hyperglycémie nerveuse par piqure du plancher du 4^e ventricule (Piqure de CL. BERNARD), l'hyperglycémie asphyxique, et certaines hyperglycémies toxiques comme l'hyperglycémie morphinique et celle qui suit l'anesthésie.

S'il nous fallait justifier ce classement, nous reporterions au traité de LUCIEN et PARISOT*, sur les Glandes Surrénales (p. 221 et suivantes), et à la série des travaux de STEWART et ROGOFF (Nomenclature dans BIEDL [151], p. 429), où se trouvent exposés, avec le mécanisme de l'hyperglycémie adrénalinique, l'origine surrénale des hyperglycémies nerveuses asphyxiques et toxiques, d'ailleurs complexe en ce qui concerne ces dernières.

A. HYPERGLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE PROPREMENT DITE. — L'insuline s'oppose nettement à l'hyperglycémie qui suit l'injection d'adrénaline. Le fait a été constaté dès le début des recherches de l'École de Toronto (BANTING, BEST [106]).

Pour des doses convenables, l'effet de l'adrénaline est complètement supprimé, à condition que les temps d'injection aient tenu compte de l'action tardive de l'insuline en comparaison de l'action presque immédiate de l'adrénaline (RAAB [1121]).

Si l'adrénaline est injectée au moment où la glycémie est abaissée

* Lucien M. et Parisot J. — Glandes Surrénales et Organes chromaffines. — Paris, 1913. — Gittler, édit.

au maximum par l'insuline, elle a pour effet une réaction intermédiaire à celle qu'eût produite chacun des deux produits pris séparément (LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875]). Suivant les sujets et les doses respectives, ou bien l'action de l'insuline prédomine et la glycémie reste basse, ou bien l'adrénaline l'emporte, et la glycémie remonte.

MUELLER, LEWIS et MYERS [1001] ont observé que l'adrénaline, injectée en même temps que l'insuline, avait quelquefois pour effet non pas d'en diminuer, mais plutôt d'en exagérer l'action, la glycémie s'abaissant plus encore qu'à l'ordinaire. En réalité, le fait s'explique facilement : l'adrénaline, dont l'action est rapide, a vidé l'animal de ses réserves de glycogène, et quand l'insuline, beaucoup plus tard, agit à son tour, l'organisme se trouve au dépourvu et maintient moins bien sa glycémie que dans le cas normal.

Sur l'antagonisme entre l'adrénaline et l'insuline, EADIE [403] a essayé de baser une méthode de titrage de l'insuline : Toutes choses étant aussi égales que possible entre eux, des lapins laissés à jeun depuis 24 heures reçoivent des doses d'insuline variables, puis, au bout de 1 h. 1/4, une quantité d'adrénaline égale pour chacun d'eux, 2 heures après l'injection d'insuline.

On détermine leur glycémie.

Si l'on porte en abscisse les doses d'insuline et en ordonnée, les augmentations de la glycémie exprimées en milligrammes de glucose pour 100 centimètres cubes de sang, on obtient une courbe favorable aux doses faibles, dont l'équation peut s'écrire :

$$d(r)^a = K$$

où d = dose d'insuline par kilogramme de lapin.

r = augmentation de la glycémie 2 heures après l'injection d'adrénaline.

$a = 0,62$.

$K = 10^{1,08}$.

A cette méthode, on peut faire, à priori, le reproche d'ajouter, aux variations individuelles de réaction à l'insuline, les variations individuelles de réaction à l'adrénaline. Aussi, les auteurs en conviennent-ils eux-mêmes, cette méthode ne peut-elle avoir de valeur que si l'on met en expérience des séries nombreuses d'animaux. Elle n'a donc aucun avantage sur la méthode ordinaire. En fait, cette méthode a été abandonnée.

La question des interrelations entre les glandes surrénales et la sécrétion interne du pancréas est exposée à la fin de la 4^e partie de ce travail.

B. HYPERGLYCÉMIE PAR PIQÛRE DU PLANCHER DU 4^e VENTRICULE (PIQÛRE DE CLAUDE BERNARD). — Injectée 1 heure avant la piqure, l'insuline diminue ou même prévient complètement l'hyperglycémie (BANTING [106], SAMMARTINO et LIOTTA [1175]). Naturellement, la glycosurie manque. Le foie des lapins insulinés et soumis à la piqure de CL. BERNARD contient notablement plus de glycogène que celui des lapins soumis à la même piqure, mais n'ayant pas reçu d'insuline. Ce fait confirme le mode d'action envisagé pour la piqure de CL. BERNARD (MACLEOD [904]).

C. HYPERGLYCÉMIE ASPHYXIQUE. — Telle est celle qu'on obtient par occlusion des voies respiratoires ou par inspiration d'oxyde de carbone.

La première est brusque mais peu durable; l'insuline la prévient.

L'hyperglycémie par l'oxyde de carbone, due à l'anoxémie, est plus lente à s'établir, mais plus durable. MACLEOD [106 et 904] et ses collaborateurs l'ont obtenue en plaçant l'animal dans une atmosphère contenant 0,8 pour 100 de CO.

Dans ces conditions, la glycémie de l'animal normal s'élève à 0,3 pour 100. Si l'animal a préalablement reçu de l'insuline, sa glycémie ne dépasse pas la normale.

D. HYPERGLYCÉMIES TOXIQUES. — a) *Éther et anesthésiques généraux.* — L'hyperglycémie brusque et durable que provoque l'anesthésie à l'éther est annulée par l'insuline, comme l'ont montré BANTING et BEST [106], au laboratoire de MACLEOD.

Si l'on endort à l'éther un animal préalablement insuliné, sa glycémie s'élève, mais très peu. Si l'on injecte de l'insuline à un animal en état d'hyperglycémie paranesthésie à l'éther, la glycémie s'abaisse.

Sur des chiens chez qui l'anesthésie à l'éther est établie, la dose d'insuline nécessaire pour ramener la glycémie à la normale est plus grande que celle qui eût été suffisante si l'administration d'insuline avait précédé l'anesthésie à l'éther.

Ce fait peut être transposé en clinique : il y a avantage à injecter l'insuline aux opérés avant plutôt qu'après l'intervention.

Le chloroforme, la chloralose, bien qu'à un moindre degré, diminuent l'action de l'insuline sur l'animal (MAURIAC et AUBERTIN [950]).

La narcose à l'uréthane, qui élève la glycémie, prévient l'action de l'insuline (WEISS et REISS [1329]).

b) *Morphine*. — L'hyperglycémie causée par la morphine a été étudiée par MAGENTA et BIASOTTI [914] et surtout par STEWART et ROGOFF [1240, 1243].

Ces auteurs ont établi que cette hyperglycémie était d'origine surrénale : les animaux décapsulés ne réagissent pas à la morphine par de l'hyperglycémie. La teneur en adrénaline du sang surrénal efférent est supérieure à la normale chez l'animal morphiné.

L'insuline s'opposera donc à cette hyperglycémie exactement de la même façon qu'elle prévient l'hyperglycémie par injection d'adrénaline. L'insuline est d'ailleurs sans effet sur les symptômes de l'intoxication par la morphine autres que l'hyperglycémie.

III. — HYPERGLYCÉMIES DIVERSES

A. *HYPERGLYCÉMIE CAFÉINIQUE*. — L'action de l'insuline sur l'hyperglycémie caféinique a été étudiée par MAGENTA et BIASOTTI [914] et par H. LABBÉ [719]. L'injection simultanée de 1 unité d'insuline et de 0^{gr},25 de caféine au chien a pour conséquence une hypoglycémie et non une hyperglycémie, comme celle qui suit l'injection de caféine seule. En dehors de son action sur le sucre du sang, la toxicité de la caféine est fortement diminuée par l'insuline. Le sang de l'animal caféiné est fluide, rutilant. Si l'animal a reçu en outre de l'insuline, le sang a la couleur foncée, l'aspect poisseux du sang asphyxique.

B. *PICROTOXINE*. — KOGAN [696] a vu l'insuline s'opposer à l'hyperglycémie que provoque sans elle la picrotoxine à la dose de 1/2 à 1 milligramme.

C. *PHLORIDZINE*. — L'hyperglycémie qui se produit au début, pour de petites doses de phloridzine (LÉPINE [806, p. 410]) est inhibée par l'insuline : l'insuline abaisse la glycémie du chien phloridziné et la glycémie remonte ensuite à la normale comme chez l'animal non phloridziné (CORI [318]).

Nous rappellerons ici que, d'après ANDERSON [64], la phloridzine rendrait les souris plus résistantes à l'action de l'insuline.

D. *ATROPINE*. — En réalité, l'atropine seule n'élève pas la glycémie. Néanmoins, des chiens atropinés présentent une chute de glycémie très faible ou même nulle après injection d'insuline. Nous envisagerons plus loin l'interprétation de ces faits, observés par MAURIAC et AUBERTIN [951].

E. **HYPERGLYCÉMIE SCORBUTIQUE.** — KOGAN [694] a provoqué expérimentalement le scorbut chez des cobayes, puis les a nourris avec de l'avoine. Si on ne leur injecte pas d'insuline, ces cobayes scorbutiques deviennent hyperglycémiques. Si, au contraire, on leur administre de l'insuline dès le premier jour du régime d'avoine, l'hyperglycémie ne se produit pas. Si l'animal est déjà hyperglycémique quand on commence les injections, le sucre sanguin retourne à sa valeur normale ou même tombe au-dessous suivant la dose.

IV. — ACTION ANTAGONISTE DE DIVERS PRODUITS ENDOCRINIENS SUR L'ACTION DE L'INSULINE

A. **EXTRAITS HYPOPHYSAIRES.** — A vrai dire, les extraits de lobe postérieur d'hypophyse ne déterminent pas régulièrement l'hyperglycémie, et l'on sait que ces préparations s'opposent même à l'action hyperglycémisante de l'adrénaline. Il n'en est que plus curieux de noter l'effet inhibiteur des extraits post-hypophysaires sur l'action hypoglycémisante de l'insuline. Il faut toutefois injecter des quantités assez considérables d'extrait hypophysaire pour empêcher l'insuline d'abaisser la glycémie. Soit pour 1 unité d'insuline, 2 à 4 centimètres cubes de pituitrine, équivalant chacun à 0^{gr},2 de tissu frais, soit la valeur de plusieurs lobes postérieurs de bœuf (JOACHIMOGLU et METZ [649]).

Cette nécessité de doses élevées explique peut-être l'échec de SAMMARTINO et LIOTTA [1174 et 1175] à confirmer les observations précédentes.

Cette action est immédiate, au point d'arrêter les convulsions hypoglycémiques à la façon du glucose. D'après BURN [229 et 230], son efficacité serait même supérieure à celle de l'adrénaline.

Des injections d'extraits thyroïdien, thymique, splénique ou d'histamine n'ont rien montré de semblable vis-à-vis de l'insuline.

L'action de la pituitrine semble spécifique et directe (BURN [229 et 230]). D'après JOACHIMOGLU et METZ [649], l'antagonisme entre pituitrine et insuline serait assez net pour servir de base à une méthode de dosage physiologique des extraits hypophysaires. Les auteurs semblent ne pas suffisamment tenir compte des variations individuelles de réaction à l'un et à l'autre des produits étudiés.

L'insuline ne réduit pas l'hyperglycémie du chat décérébré si l'hypophyse a été conservée, ou si, l'hypophyse ayant été enlevée, l'animal a reçu de la pituitrine par voie intraveineuse (OLMSTED et LOGAN [1048]).

B. EXTRAITS THYROÏDIENS. — D'après BURN [229 et 230] et d'après MAGENTA et BIASOTTI [914], l'injection d'extraits thyroïdiens n'a pas paru modifier l'action de l'insuline. Cependant, d'après BODANSKY et AARON [187], l'injection de thyroxine après la période d'hypoglycémie maxima, par l'insuline, provoque une hyperglycémie marquée.

Il ne peut être question d'antagonisme direct, mais tout au plus secondaire. (Voir 4^e partie).

C. EXTRAITS DE GLANDE PINÉALE. — D'après POPESCU INOTESTI [1112], l'épiglandol posséderait une action empêchante vis-à-vis de l'insuline.

3. — **Hyperglycémie spontanée.** — *HYPERGLYCÉMIE DIABÉTIQUE.* — C'est par son action sur l'hyperglycémie diabétique qu'a été caractérisée l'insuline. Elle est pratiquement l'hyperglycémie la plus importante à considérer, et c'est, en fait, sur cette hyperglycémie spéciale que l'insuline semble le plus efficace, prouvant par là sa spécificité et confirmant, en même temps, la théorie pancréatique du diabète.

Dès décembre 1921, BANTING, BEST et MACLEOD [109] signalent l'action de leurs extraits pancréatiques sur l'hyperglycémie du chien dépancraté.

L'effet de l'insuline sur la glycémie du diabète par extirpation du pancréas a été confirmé peu de temps après par BLISS [169], et depuis, par tous les auteurs qui se sont occupés de la question.

La forme de la courbe rappelle, dans son ensemble, le cas de l'insuline injectée à l'animal normal. Cependant la chute est plus brutale, et le plateau, moins long. Si la dose est faible, le taux du sucre commence à s'élever de nouveau avant d'avoir atteint la normale. Le point le plus bas de la glycémie, qui est atteint chez le chien normal vers la deuxième heure, ne se trouve, chez le chien dépancraté, que vers la 6^e heure (PÉNAU et SIMONNET [1077, 1078, 1080]).

Pour une dose convenable, la glycémie, ayant atteint la normale, s'y maintient quelques heures (6 à 8 heures), puis remonte. Pour une dose excessive, l'hypoglycémie est atteinte; puis, ou bien la courbe remonte sans plateau, l'insuline ayant épuisé son action; ou bien, les accidents hypoglycémiques deviennent rapidement très graves si l'on n'intervient pas, car la pauvreté du foie diabétique en glycogène l'empêche de fournir le sucre capable de relever la glycémie jusqu'au taux nécessaire à la vie.

Il existe d'ailleurs, même dans le diabète expérimental, des varia-

tions individuelles assez marquées dans l'action de l'insuline sur la glycémie, ainsi que l'a montré MAURIAC [949].

Comme dans le cas des hyperglycémies expérimentales, l'insuline agit sur l'hyperglycémie diabétique proportionnellement au taux initial du sucre du sang : son action ne dépend pas de la gravité du diabète, considérée en dehors de la glycémie (RADOSLAV [1124]).

Dans le cas du diabète humain, les phénomènes sont absolument du même ordre (LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875]), à cette différence près que les variations individuelles de réaction sont considérables, puisqu'à chaque cas correspond une atteinte variable, quantitative et qualitativement, de la fonction insulaire. D'après JOHN [650], comme d'après FLETCHER et CAMPBELL [453], et d'après BLUM et SCHWAB [179], la glycémie commence à baisser 2 à 4 heures après l'injection. L'influence de l'insuline sur la glycémie se maintient environ 8 heures. D'après LYON [876], l'action commence dès la fin de la première demi-heure et dure, pour des doses supérieures à 10 unités, de 12 à 16 heures. Le dosage influe à la fois sur la durée de l'action et sur la profondeur de la chute de glycémie. Il faut proportionnellement une dose plus forte pour provoquer l'hypoglycémie que pour ramener l'hyperglycémie à la normale. Considérée du point de vue clinique, cette question sera reprise au chapitre suivant.

c. — Équivalent glucose-insuline. — Nous n'avons pas jusqu'ici envisagé de rapports quantitatifs entre la masse du sucre disparu du sang sous l'action de l'insuline et la dose d'insuline employée à cet effet. Cette question, en plus de son intérêt théorique, présente un intérêt pratique considérable : au clinicien qui traite un diabétique par l'insuline, il importe en effet de connaître l'augmentation de régime auquel peut correspondre une dose donnée d'insuline, sans que la glycémie s'élève. Des tables donnent les équivalents en glucose des différents aliments hydrocarbonés, et même des aliments albuminoïdes susceptibles de fournir des hydrates de carbone par hydrolyse. La question se ramène donc à la détermination de l'équivalent glucose-insuline.

Deux méthodes ont été employées pour résoudre ce problème : a) La plus ancienne en date et la plus connue est une méthode indirecte. Elle met en jeu un mécanisme envisagé ailleurs : celui de la glycosurie diabétique.

A des diabétiques en équilibre, dont la tolérance hydrocarbonée est connue, dont la glycosurie est constante et comprise entre 20 et

25 grammes par jour, WOODYATT [1370] administre des quantités déterminées d'insuline, de l'ordre de 10 unités lapin, le régime alimentaire restant constant. La glycosurie diminue d'un certain chiffre par rapport à la glycosurie de 24 heures observée les jours précédents. Cette différence (glucose émis en 24 heures sans insuline, glucose émis en 24 heures avec insuline) est supposée correspondre à l'action de l'insuline. Le quotient de ce chiffre, exprimé en grammes de glucose, par la dose d'insuline, exprimée en unités, donne l'équivalent glucose-insuline. Pour WOODYATT [1370], cet équivalent est de 1 gramme à 1^{er},50 de glucose par unité-lapin. Pour ALLAN [27 et 29], l'équivalent varie de 1 à 4 grammes, le chiffre le plus ordinaire étant 2 grammes. MAC PHÉDRAN et BANTING [912 et 913] parlent de 2^{es},50 par unité clinique. WILDER et ses collaborateurs [1342] déterminent l'équivalent glucose-insuline de la façon suivante : « Des malades convenablement choisis sont mis à un régime constant, et équilibré en hydrates de carbone pour produire une glycosurie légère. La valeur de la tolérance hydrocarbonée dans ces conditions est établie en faisant la différence entre le glucose de la ration alimentaire et le glucose excrété. Puis le régime est élevé à 100-120 grammes de glucose, et l'insuline administrée en quantité telle que la glycosurie reste du même ordre.

« En divisant, par le nombre d'unités d'insuline, le poids de glucose métabolisé en plus dans ces conditions, on obtient une valeur moyenne de 1,5 avec des limites de 0,9 à 3,1 ».

Plus récemment, WILDER [1341] estime à 1^{er},7 l'équivalent en glucose de l'unité clinique ancienne, et à 2 grammes environ l'équivalent de l'unité clinique Lilly nouvelle, dans les cas de diabète non compliqué, sans évolution rapide, et pour un régime convenablement établi.

ALLAN [27 et 29] a transposé dans le domaine de l'expérimentation ce résultat clinique : l'essai a porté sur deux chiens complètement dépancréatés, au régime de 500 à 600 grammes de viande et de 100 grammes de sucre de canne par jour. Ces chiens recevaient quotidiennement de l'insuline à des doses variables. Tous les jours, l'examen des urines des 24 heures indiquait le glucose excrété. L'équivalent glucose-insuline fut calculé en divisant la différence dans l'excrétion de sucre par la différence dans la dose d'insuline, exprimée en unités.

Les chiffres obtenus par ALLAN se sont montrés assez voisins de ceux de WOODYATT, mais plutôt supérieurs.

D'après ALLAN, l'équivalent ne serait pas fixe, mais il varierait à la fois avec le régime hydrocarboné et avec les doses d'insuline.

1° L'ingestion d'hydrates de carbone étant constante, l'équivalent de glucose par unité d'insuline diminue progressivement, à mesure qu'augmente la dose d'insuline. Au delà d'un certain chiffre (40 unités pour un chien de 8 kilogrammes), l'équivalent devient sensiblement constant.

Si l'on construit une courbe des équivalents de glucose en fonction des unités d'insuline (fig. 4), on obtient une figure dont l'équation pourrait être représentée par la formule :

$$g(u)^{0,85} = 10^{1,66}$$

qu'on peut encore écrire :

$$\log . g = 1,86^{-0,85} \log . u$$

g étant le poids de glucose exprimé en grammes,
 u étant la dose d'insuline exprimée en unités.

2° La dose d'insuline étant constante, son équivalent en glucose augmente à mesure qu'on accroit le régime hydrocarboné. Si l'on continue à augmenter la ration d'hydrates de carbone, l'équivalent s'élève jusqu'à une valeur limite qu'il ne dépasse pas.

ALLAN ajoute qu'en clinique, la valeur de l'équivalent paraît plus faible que d'après les déterminations expérimentales sur chien pancréaté.

Enfin, SHERILL [1214] reste très sceptique sur la valeur des équivalences envisagées ci-dessus : « La proportion entre des grammes de glucose et des unités d'insuline varie largement, non seulement avec les différents malades, mais avec le même malade, dans des conditions différentes ».

b) Une seconde méthode, pour déterminer l'équivalent glucose-insuline, consiste à estimer l'action de l'insuline sur l'hyperglycémie provoquée chez l'animal normal par ingestion, ou mieux, par injection d'une quantité connue de glucose.

Le principe même de cette méthode appelle certaines objections. Au moins deux facteurs étrangers aux termes du rapport peuvent intervenir pour le fausser : d'une part, l'état des réserves hydrocarbonées du foie, que l'insuline peut mobiliser en partie si la glycémie tend à tomber au-dessous de la normale.

D'autre part, l'existence et l'activité de la sécrétion interne du propre pancréas de l'animal normal en expérience ; or, l'activité endocrine du pancréas est mise en jeu par l'hyperglycémie provoquée, ainsi que l'ont prouvé KOREFF et RIGLER [702]. Chez des lapins, qui

reçoivent à la fois une petite quantité d'insuline et du glucose, la

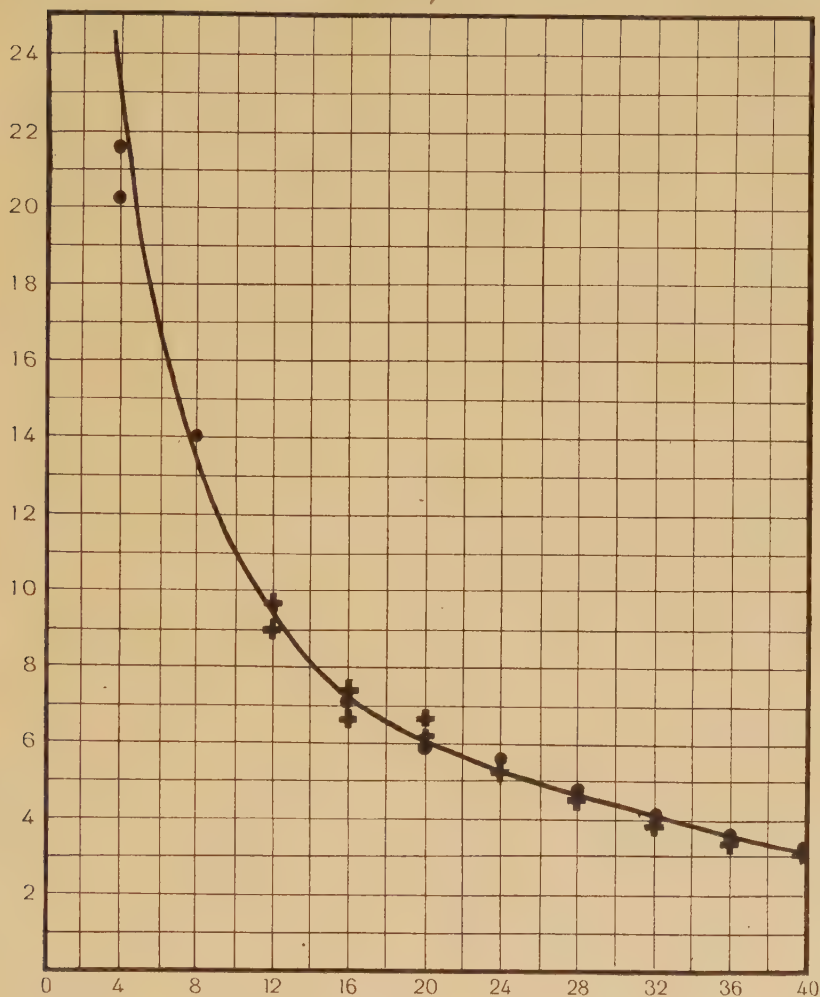


FIG. 4. — (D'après Allan [27] page 284).

Courbe représentant l'équivalence du glucose utilisé en fonction des unités cliniques, chez 2 chiens dépancréatés. En abscisse, les unités d'insuline ; en ordonnée, les équivalents de glucose, exprimés en gramme. Les points correspondent aux données expérimentales fournies par l'un des chiens ; les croix, aux données fournies par l'autre chien.

glycémie tombe plus bas que si la même quantité d'insuline leur avait été injectée sans glucose.

Il est d'ailleurs classique qu'à l'hyperglycémie provoquée par une injection de glucose succède une hypoglycémie facile à expliquer par une augmentation de la sécrétion d'insuline endogène (Voir à ce sujet la 4^e partie).

Quoi qu'il en soit, la méthode, entre les mains de BOUCKAERT et STRIKER [205], a donné les résultats suivants : une solution mixte d'insuline et de glucose est infusée lentement à des lapins à jeun, suivant le principe de l'« injection permanente ». Les auteurs ont cherché à équilibrer les proportions d'insuline et de glucose de telle façon que la glycémie ne varie pas et demeure voisine de la normale. Pour 4 grammes de glucose et 2 unités et demie d'insuline, la glycémie s'élève (équivalent $\frac{4}{2,5} = 1,6$).

Pour 4 grammes de glucose et 3 unités d'insuline, la glycémie baisse (équivalent $\frac{4}{3} = 1,33$).

L'équivalent glucose-insuline serait donc de l'ordre de 1,5 ($1,6 > 1,5 > 1,33$), chiffre voisin de celui donné par WOODYATT [1370] au moyen de sa méthode clinique.

d. — Action de l'insuline sur le sucre protéidique du sang.

— Il n'entre point dans nos intentions d'étudier ici la nature sous laquelle le glucose se trouve dans le sang. La question est d'ailleurs loin d'être résolue.

Dans la série des expériences jusqu'ici rapportées, seul le sucre libre du sang a été envisagé. Dans le sucre « libre » nous comprenons le sucre « virtuel » de LÉPINE [806, p. 35].

Divers auteurs se sont préoccupés de savoir quel était le sort du sucre sanguin « combiné » au cours de l'action de l'insuline.

SCOTT et BEST [1201] ont observé que l'hydrolyse du sang de chien ou du sang de lapin insuliné et hypoglycémique, par l'acide sulfurique dilué ou par la trypsine, donnait une proportion de sucre réducteur beaucoup plus considérable que l'hydrolyse du sang des mêmes animaux normaux et à jeun.

Cette augmentation de pouvoir réducteur du sang après hydrolyse atteint 70 pour 100 de la valeur du pouvoir réducteur du sang normal.

BIERRY, à qui est due l'étude systématique du « sucre protéidique », l'a portée sur le sang de l'animal insuliné. Avec RATHERY et KOURILSKY [160], il a établi que l'insuline, en même temps qu'elle diminuait la

teneur en sucre libre du sang, l'augmentait en sucre protéidique, aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal dépancraté, ou chez l'homme diabétique.

Des constatations analogues étaient faites simultanément par NITZESCU et POPESCU-INOTESTI [1028 et 1030]. D'après eux, la teneur du sang en sucre protéidique, d'abord stationnaire, s'élève sous l'action de l'insuline, quand la glycémie libre a déjà atteint son minimum. Inversement, quand la glycémie libre remonte vers la normale, le sucre protéidique diminue jusqu'à un taux très bas. Tout se passe donc comme si, au cours de l'action de l'insuline, une partie du sucre libre prenait, pour un temps, la forme de sucre protéidique, transformation réversible quand l'insuline a épuisé son action.

Néanmoins, si l'on considère le sucre total du sang (sucre libre + sucre protéidique), la majeure partie disparaît du sang au cours de l'action de l'insuline.

Chez les animaux dépancratés, le sang artériel présente une augmentation, en valeur absolue, du taux du sucre protéidique. Comme chez l'animal normal, cette glycémie protéidique est encore augmentée par l'insuline. Cette augmentation de la glycémie protéidique est moins marquée chez l'animal diabétique que chez l'animal normal. Dans la suite, la glycémie protéidique s'abaisse, mais moins que la glycémie libre (NITZESCU et POPESCU-INOTESTI [1028]).

e. — Glycolyse. — L'effet de l'insuline sur la glycolyse, tant in vivo que in vitro, présente un intérêt capital au point de vue du mode d'action de l'insuline. Nous consacrerons à son étude un paragraphe spécial de la partie purement physiologique de ce travail (4^e partie).

B. — Les éléments du sang autres que le glucose.

L'action de l'insuline sur le sang ne se limite pas à la glycémie. Il semble même qu'elle s'étende à presque tous les éléments du sang.

En ce qui concerne les éléments figurés, BANTING et BEST [100], dans leurs premiers travaux, n'ont pas observé de variations dans les résultats de la numération globulaire après action de l'insuline.

NITZESCU et MANGINICA [1026] ont confirmé ce résultat sur le lapin

normal, sur le chien normal ou diabétique, sur l'homme normal ou diabétique. Le nombre des hématies ne varie pas, mais la leucocytose suivrait une courbe parallèle à celle de la glycémie, avec leucopénie inconstante à la fin de la première heure. Ces faits s'accordent assez mal avec les modifications de l'hydrémie exposées plus bas.

Plus concordants sont les résultats annoncés par HALDANE et KAY [546]. Des numérations globulaires, des mesures par l'hématocrite, des dosages d'hémoglobine, chimiques ou colorimétriques, se confirment les uns les autres dans le sens d'une diminution du nombre des hématies, de l'ordre de 15 pour 100, sous l'action de l'insuline.

LÉVINE et KOLARS [834], au contraire, auraient observé une augmentation du nombre des globules rouges et aussi des globules blancs.

La leucocytose notée par certains auteurs serait due aux impuretés protéiques de certaines insulines.

D'après WIECHMANN [1337], l'insuline rendrait aux globules du sang diabétique leur perméabilité normale pour le glucose.

D'après HÖGLER et ÜBERRACK [618], le rapport du sucre plasmatique au sucre globulaire ne serait pas modifié par l'insuline.

D'après SERONO [1209] le sang des lapins insulinés contiendrait de la méthémoglobine.

Nous ne nous étendrons pas davantage au sujet de l'action des extraits pancréatiques sur la coagulation. LA BARRE [116 et 117] a montré que seules des insulines impures agissent sur la coagulation en la retardant. Cette action porte surtout sur la réaction sérozyme-cytozyme qui donne naissance à la thrombine. La choline, qui souille certains extraits, inhibe la transformation du prosérozyme en sérozyme. Les extraits soigneusement purifiés sont sans effet sur la coagulation.

L'action pharmacologique de l'insuline porte à la fois sur les éléments organiques et sur les éléments minéraux du sang. Elle porte même sur sa teneur en eau et sur les gaz du sang. Il s'ensuit naturellement des variations notables dans la réaction du milieu, estimée par sa concentration en ions H.

a. — Action sur les constituants organiques. — α . — Acide lactique. — BAUR et KÜHN [126 et 713] ont observé, sur le sang de chèvre, des modifications de la teneur en acide lactique au cours de l'action de l'insuline.

Pendant la première partie de la courbe de la glycémie (chute abrupte), la teneur en acide lactique, après un abaissement modéré

et passager, s'élève considérablement (par exemple de 12 à 23 milligrammes pour 100); puis, alors que la glycémie reste étale à son minimum, la teneur en acide lactique redescend vers la normale, pour remonter éventuellement lors de la période convulsive.

BRIGGS, KOECHIG, DOISY et WEBER [210] ont noté une augmentation de la teneur en acide lactique du sang artériel de chien insuliné pendant la période qui précède l'hyperexcitabilité.

COLLAZO et SUPNIEWSKI [301] ont rapporté des résultats comparables aux précédents : chez le lapin insuliné et à jeun, la teneur du sang en acide lactique s'abaisserait d'abord en même temps que la glycémie. Dans un second temps, l'acide lactique augmenterait jusqu'à rejoindre et même dépasser la normale. Si l'animal n'est pas à jeun, et surtout s'il reçoit du glucose en même temps que l'insuline, la phase d'augmentation de la teneur du sang en acide lactique prédomine de beaucoup, et l'on se trouve ramené à la description de KÜHN et BAUR [713].

Enfin, TOLSTOÏ, LOEBEL, LÉVINE et RICHARDSON [1285], ainsi que BORNSTEIN, GRIESBACH et HOLM [199] auraient vu la teneur du sang diabétique en acide lactique rester constante au cours de l'action de l'insuline, même si la glycémie s'abaisse au-dessous de la normale.

Il semble que rien de définitif ne puisse encore être affirmé à ce sujet.

β. — *Aldéhyde*. — Si l'influence de l'insuline sur la formation d'aldéhyde par les tissus nous est connue par d'assez nombreux travaux, il ne nous semble pas qu'aucun expérimentateur ait touché cette question avant la date que nous avons donnée comme limite à nos recherches bibliographiques. Il est vrai que, quelques jours après (6 janvier 1925), notre maître FABRE communiquait une note montrant que l'insuline abaisse considérablement la teneur en acétaldéhyde du sang de chien dépancréaté, très supérieure à celle du sang de chien normal [*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1925 — 7 — 435].

γ. — *Acide formique*. — D'après VIALE [1305], l'insuline augmente jusqu'à doubler, et même davantage, la teneur en acide formique du sang de chien normal, et ramène à la normale la teneur en acide formique du sang de chien diabétique, très abaissée par l'extirpation du pancréas.

δ. — *Carbone résiduel*. — D'après LAUFBERGER [772], le carbone

résiduel du sang diminuerait après injection d'insuline, exactement dans la mesure où disparaît le carbone correspondant au glucose.

ε. — *Graisses et lipoides* (« *Lipides* »). — L'action de l'insuline sur la lipémie normale ne paraît pas avoir été beaucoup étudiée. FONSECA [454] note une diminution de la lipémie du sujet normal après injection d'insuline (0,126 à 0,102 pour 100 pour 10 unités).

COLLAZO et HÄNDEL [298] signalent, chez des pigeons insulinés, une légère diminution de la lipémie normale.

Par contre, la lipémie diabétique, très supérieure à la normale (BLOOR [170], GRAY [537]), est nettement abaissée par l'insuline ainsi que l'ont montré JOSLIN, GRAY et ROOT [659], DAVIES, LAMBIE, LYON, MEAKING et ROBSON [349], et surtout MAJOR [920 et 921] et FONSECA [454].

D'après HARTMANN [557], l'insuline diminue légèrement la lipémie diabétique sans que son action soit évidente sur l'hyperlipémie alimentaire.

D'après MACLEOD [903], l'insuline diminue la teneur du sang en acides gras.

En ce qui concerne la cholestérine, NITZESCU, POPESCU-INOTESTI et CADARIU [1031] ont rapporté que l'insuline, sans action sur la cholestérinémie normale, abaissait l'hypercholestérinémie du chien dépancréaté et de l'homme diabétique.

M. LABBÉ et TAMALET [730] ont vu la cholestérinémie, chez un diabétique grave, traité par l'insuline, tomber de 2,50 à 1,50 par litre, la glycémie restant encore au-dessus de la normale.

Chez un malade atteint de xanthome diabétique, et traité par l'insuline, CHAUFFARD, BRODIN et YOVANOVITCH [275] ont vu, en même temps que disparaissait le xanthome, la cholestérinémie et la lécithinémie diminuer des $\frac{3}{4}$, les graisses neutres, des $\frac{9}{10}$, la glycémie étant elle-même peu modifiée (1^{er}, 30 par litre).

MAJOR [921] cite deux cas analogues.

La lécithine du sang total est également diminuée par l'insuline dans la proportion de 16 pour 100 environ (HALDANE et KAY [546]). La lécithine étant comprise uniquement dans les globules, le fait a été interprété comme la preuve d'une diminution de la teneur en globules et d'une dilution du sang, hypothèse vérifiée par les mêmes auteurs (Voir p. 273).

ζ. — *Composés azotés*. — PAULESCO [1063, 1064, 1067], dès 1921,

avait noté que l'injection intraveineuse de son extrait pancréatique diminuait l'urée sanguine et consécutivement, l'urée urinaire.

MACLEOD et ALLAN [905], sur un chien soumis à un régime élevé en hydrates de carbone, ont observé qu'une quantité d'insuline suffisante pour provoquer les premiers symptômes hypoglycémiques, amenait une diminution marquée de l'excrétion azotée, portant sur l'urée et sur la créatinine.

MAZOCO et MORERA [962], analysant le sang prélevé à la jugulaire sur des chiens normaux, ont vu l'azote total du sang diminuer sous l'action de l'insuline. Cette action porterait peu sur l'azote plasmatique.

Au contraire, pour COLLAZO et HÄNDEL [298], l'azote non protéique, l'urée, la créatinine du sang, seraient peu modifiés, et pour H. LABBÉ [718], le métabolisme azoté serait exagéré par l'insuline, au point d'entraîner la mort.

b. — Action sur les constituants minéraux. — 1. — *Phosphore inorganique.* — L'étude de l'action de l'insuline sur le métabolisme du phosphore présente un intérêt considérable en raison des rapports qui l'unissent au métabolisme hydrocarboné, et des lumières que cette étude peut apporter sur le mode d'action de l'insuline. On sait en effet que les hydrates de carbone peuvent, dans certaines circonstances, former avec l'acide phosphorique des combinaisons du type acide hexose-diphosphorique, combinaisons dissociables avec régénération des composants.

Sans empiéter sur le chapitre consacré au mode d'action de l'insuline, l'évocation de cette hypothèse était ici nécessaire comme génératrice des recherches suivantes :

WIGGLESWORTH, WOODROW, SMITH et WINTER [1339], puis SMITH et WINTER [1361] remarquèrent, chez le lapin, la diminution rapide de la teneur du sang en phosphore inorganique après l'injection d'insuline. L'abaissement du taux du phosphore inorganique persiste plusieurs heures, malgré l'injection de glucose, après la fin des symptômes hypoglycémiques. Le phosphore total, au contraire, varie peu.

HARROP et BÉNÉDICT [555 et 556] ont observé, chez des lapins normaux, pour une glycémie de 1,34 à 1,75, une valeur de $P^{2}O^{5}$ inorganique de 4,35 à 4,39. Chez des lapins insulinés, à mesure que la glycémie tombe de 1,28 à 0,31, le $P^{2}O^{5}$ passe de 5,02 à 3,11. Puis le taux de $P^{2}O^{5}$ remonte à la longue et l'abondance du $P^{2}O^{5}$ inorga-

nique, dans le sérum, se traduit par une décharge de P^2O^5 urinaire.

Si, par une injection de strychnine, on provoque une consommation intense de glucose, le P^2O^5 du sérum augmente brusquement, passant par exemple de 4,17 à 6,73.

La diminution du phosphore inorganique dans le sang, par action de l'insuline, a été confirmée par PERLZWEIG, LATHAM et KEEFER [1087], par STAUB, GUNTHER et FRÖHLICH [1236], par BRIGGS, KOECHIG, DOISY et WEBER [210], par SAVINO [1185] qui estime à 43 pour 100 cette diminution, par MAZOCCHI et MORERA [962] qui observent, comme HARROP et BENEDICT [555 et 556], une élévation consécutive à l'abaissement, et indépendante de la glycémie, enfin par COLLAZO et SUPNIEWSKI [301] et par TOLSTOÏ et ses collaborateurs [1285].

BLATHERWICK, BELL et HILL [167], suivant sur le sujet normal le rythme quotidien de l'excrétion du phosphore inorganique en fonction de la glycémie, en temps normal et sous l'influence de l'insuline, ont constaté des effets analogues.

KAY et ROBINSON [681], d'après les chiffres obtenus dans une série de 11 expériences sur le lapin, concluent à une synthèse d'éthers phosphoriques organiques dans les globules, aux dépens du phosphore inorganique initialement présent dans le sang ou tiré des tissus. En admettant que le glucose du sang entre dans la composition de l'éther ainsi formé, à raison de 1 molécule de glucose par atome de phosphore, le P^2O^5 éthérifié correspondrait à 40 pour 100 du sucre disparu du sang dans le temps considéré.

Plusieurs auteurs ont étudié l'influence de certains facteurs sur ces phénomènes. Pour éviter de multiples prélèvements de sang, l'excrétion urinaire a été suivie comme donnant une image assez fidèle de la teneur du sang en P^2O^5 .

SOKHEY et ALLAN [1222], expérimentant chez l'animal normal, ont vu l'insuline agir comme l'ont noté les précédents auteurs : hypophosphaturie pendant 6 heures environ, puis hyperphosphaturie ayant son maximum 9 à 12 heures après l'injection.

Des doses répétées prolongent la période d'hypophosphaturie, mais, au bout d'un certain temps, et même si l'animal demeure hypoglycémique, la phase d'hyperphosphaturie se déclenche inévitablement.

L'ingestion de sucre agit comme l'insuline, mais de façon moins marquée, et l'administration simultanée de sucre et d'insuline agit comme l'insuline seule.

HARROP et BENEDICT [555 et 556] interprètent l'effet de l'adminis-

tration de glucose comme un excitant de l'incrétion d'insuline par le pancréas normal, d'où abaissement de la teneur du sérum en phosphore inorganique, avec un certain retard sur le maximum de l'hyperglycémie, retard correspondant à la mise en marche du mécanisme d'hyperinsulinémie.

Chez le *chien diabétique*, dont l'excrétion phosphorée est double de celle du chien normal, l'insuline diminue la phosphaturie, jusqu'à la presque supprimer, puis la ramène au niveau de celle du chien normal (SOKHEY et ALLAN [1222]).

L'*adrénaline*, d'après ALLAN, DICKSON et MARKOWITZ [31], ne se montre pas antagoniste de l'insuline dans son action sur le métabolisme du phosphore. PERLZWEIG, LATHAM et KEEFER [1087] ont publié des faits du même ordre.

Enfin, KOŁODZIEJSKA et FUNK [700], supposant que « la synthèse de l'acide hexose-diphosphorique, stimulée par l'insuline, pourrait être entravée par insuffisance des phosphates immédiatement disponibles », ont étudié l'effet de l'injection de *phosphates* en même temps que celle d'insuline. Les résultats ne se sont pas montrés très nets, mais l'injection de phosphates a paru néanmoins favoriser l'action des fortes doses d'insuline sur la glycémie.

β. — *Ions métalliques.* — Comme on pouvait s'y attendre, la teneur du sang en ions métalliques suit sensiblement les modifications de la teneur en phosphore inorganique.

STAUB, GÜNTHER et FRÖLICH [1236] ont cependant noté une augmentation par l'insuline de la teneur du sang en potassium et en sodium, aussi bien chez l'animal normal que chez l'homme diabétique. Chez ce dernier, où la teneur est très faible, cette augmentation est de l'ordre de 50 pour 100 pour Na, de 40 pour 100 pour K.

BRIGGS, KOECHIG, DOISY et WEBER [210], HARROP et BENEDICT [556] ont observé, au contraire, une diminution de la teneur du sérum en potassium, par l'insuline.

Le magnésium augmente pour STAUB, GÜNTHER et FRÖLICH [1236]. Pour BAUR et KÜHN [126 et 713], la teneur en calcium du sang est abaissée par l'insuline.

Pour MAZOCO et MOREA [962], ni le calcium, ni le magnésium ou le potassium du sang ne sont nettement influencés par l'insuline.

c. — *Action sur les gaz du sang.* — α. — *Gaz carbonique.* —

Nous l'envisagerons en même temps que la réserve alcaline et le pH.

β. — *Oxygène.* — OLMSTED et TAYLOR [1049 et 1050], ayant remarqué l'aspect veineux que prend le sang artériel, chez l'animal insuliné à la période préconvulsive, ont étudié sur des chats décapités ou décérébrés, et sur des lapins normaux, les modifications du sang sous l'influence de l'insuline, en ce qui concerne la saturation en oxygène, la teneur en hémoglobine et la capacité en oxygène. Les résultats ont montré une légère diminution de la saturation en oxygène du sang artériel à la période préconvulsive.

D'après CAMPBELL et DUDLEY [244], qui ont étudié la tension des gaz dans l'air atmosphérique injecté sous la peau du lapin insuliné, la courbe de la tension d'oxygène, comme celle du sang, s'abaisse, puis se relève. La tension du CO^2 s'élève, et cette élévation dure deux heures environ.

Nous avons noté plus haut la signification de ces faits quant au mécanisme de l'apparition des crises convulsives.

d. — *Action sur la teneur en eau du sang.* — L'apparition d'œdèmes chez les sujets traités par l'insuline a été observée par de nombreux cliniciens, dès le début du traitement du diabète par l'insuline. La réhydratation des tissus du diabétique améliorée par l'insuline paraît un phénomène assez important pour que certains auteurs, comme UMBER et ROSENBERG [1293], lui attribuent la sensation de mieux-être accusée par les malades. D'autre part, l'aspect visqueux du sang de l'animal insuliné a fait supposer que le sang se concentrait par évaporation de l'eau vers les tissus.

OLMSTED et TAYLOR [1049] ont effectivement constaté une augmentation de la viscosité du sang chez l'animal en hypoglycémie par l'insuline.

En ce qui concerne la dilution du sang, les résultats sont contradictoires. Pour COLLAZO et HÄNDEL [298], la concentration du sang est démontrée par la diminution de l'hydrémie et l'augmentation de la chlorurémie chez le chien normal insuliné. D'après DRABKIN, PAGE et EDWARDS [387 et 388], le sang se concentre au cours de l'action de l'insuline. Le fait serait démontré par l'élévation du taux de l'hémoglobine, l'augmentation du nombre des globules, et la réduction du volume du plasma. Suivant les expériences, on verrait la teneur en hémoglobine ou bien augmenter progressivement, ou bien

s'accroître brusquement. Dans ce dernier cas, la modification sanguine déterminerait des symptômes analogues à ceux qu'on constate en clinique quand se produisent les troubles dits hypoglycémiques. L'auteur insiste sur le danger de l'insuline donnée seule à des sujets déjà déshydratés.

LÉVINE et KOLARS [834] ont également observé une augmentation du nombre des globules après injection d'insuline, et interprété ce fait dans le sens d'une déshydratation du sang, qui serait sensiblement proportionnelle à la chute de la glycémie.

VILLA [1306 à 1308] obtient des résultats du même ordre en observant le sang de sujets diabétiques ou non diabétiques 1 à 2 heures après administration de 40 à 50 unités d'insuline. La diminution de la masse du sang serait de l'ordre de 10 pour 100. Après une brusque élévation de l'indice de réfraction du sérum, VILLA observa une chute suivie d'une nouvelle élévation à un niveau quelque peu supérieur au niveau initial. D'après lui, l'insuline influencerait le métabolisme de l'eau par son action sur les colloïdes du sérum sanguin.

Ce pouvoir qu'a l'insuline de concentrer le sang, appliqué au cas du diabète insipide, a donné des résultats favorables. Pour une dose quotidienne de 30 à 60 unités, il y eut diminution de la polyurie de 12 litres à 2^l,500, augmentation de la densité de l'urine de 1001 à 1010, accroissement du poids du sujet, amélioration des signes cliniques.

Réciproquement, l'insuline a paru favoriser la fixation de l'eau dans les tissus de malades déshydratés (WAGNER [1319]).

A l'inverse des précédents auteurs, HALDANE et KAY [546] estiment que l'insuline détermine une dilution du sang. Ayant observé que la teneur du sang en lécithine diminuait nettement (de 16 pour 100 en moyenne) après administration d'insuline, et sachant que la lécithine se trouve uniquement dans les globules, ils pratiquèrent des numérations globulaires et des dosages d'hémoglobine dans le sang avant et après injection d'insuline. Contrairement à BANTING et BEST [100], ils trouvèrent une diminution très nette, correspondant à une dilution sanguine d'environ 15 pour 100, au moment où cette dilution est à son maximum. Quand l'animal se remet, la concentration globulaire redevient normale.

Au cours de l'expérience, la pression osmotique du sérum, mesurée par l'abaissement du point de congélation, ne change pas.

Les reins ne semblent pas en cause dans ce phénomène : l'animal

insuliné élimine de l'eau dans la proportion où il en boit. Le liquide qui dilue le sang paraît plutôt tiré des tissus, et la soif que présente l'animal insuliné serait le témoignage de cette concentration.

Les auteurs rappellent, à cette occasion, que le sang diabétique est concentré, et présente environ 50 pour 100 de globules rouges en excès.

Chez le diabétique insuliné, WIDAL, ABRAMI, WEIL et LAUDAT [1335] ont trouvé 15 fois sur 19 observations une dilution du sang, évaluée d'après examen réfractométrique du sérum. Il s'agit ici de diabétiques traités par l'insuline et non d'animaux d'expérience. L'hydrémie est évaluée, par comparaison avec l'hydrémie antérieure au début du traitement. Quoi qu'il en soit, cette dilution atteint, en 24 à 48 heures, après le début du traitement, une valeur correspondant à 60 et même, dans un cas, à 54 grammes d'albumine par litre de sérum. Elle persiste après cessation du traitement. Dans un cas, elle durait encore 11 jours après.

Les modifications constatées par les auteurs dans le taux de l'hydrémie ne sont parallèles ni aux modifications de la glycémie, ni à celles de l'acidose, ni à celles de la balance hydrocarbonée.

Enfin, suivant HAMILTON, BARBOUR et WARNER [548], l'insuline, même à dose convulsivante, et sur des chiens et des lapins normaux, ne détermine pas de modifications significatives de la concentration du sang, évaluée par sa teneur en constituants solides et par sa densité; et suivant KLEIN [687], l'hydrémie des diabétiques n'est pratiquement pas modifiée par le traitement à l'insuline.

En résumé, il semble difficile de conclure sur ce point. Il est néanmoins remarquable de constater que l'insuline peut fréquemment déterminer des changements subits et profonds dans l'équilibre hydrique des humeurs (WIDAL, ABRAMI, WEIL et LAUDAT [1335]).

e. — Action sur la réserve alcaline du sang et sur la concentration en ions $H(pH)$. — Chez l'animal normal insuliné à dose modérée, le pH du sang ne varie pas; la réserve alcaline est augmentée (STAUB, GÜNTHER et FRÖLICH [1236]).

De même GIGON et BRAUCH [504], étudiant la valeur du pH dans le sang du lapin insuliné, ont vu cette valeur rester sensiblement constante si l'animal ne présente pas de signes hypoglycémiques. Si, au contraire, la dose atteint le taux convulsivant, il se produit une

alcalose nette, qui cesse avec les convulsions. L'injection d'une solution de glucose, qui abaisse en général le pH sanguin, ne l'abaisse pas chez l'animal insuliné, qui présente même encore de l'alcalose pour une dose d'insuline suffisante. Le pH sanguin peut être élevé par l'insuline jusqu'à pH 7,7.

L'injection de bicarbonate de soude en quantité suffisante pour atteindre cette valeur du pH ne provoque pas de convulsions. L'alcalose serait donc la conséquence et non la cause des convulsions. L'injection d'adrénaline ou de phosphates mono- ou disodique prévient cette diminution de la concentration du sang en ions H.

D'après VIALE [1305] et pour des doses non convulsivantes, l'insuline est sans effet sur le pH du sang; à peine peut-on noter une légère augmentation de l'alcalinité potentielle.

Pour BORNSTEIN et HOLM [201], elle ne modifierait pas la capacité de combinaison du plasma au CO_2 .

MAZOCO et MORERA [962] ont, au contraire, observé dans 4 expériences, une diminution de la réserve alcaline évaluée par la méthode de Van Slyke, et correspondant au maximum de l'hypoglycémie. Le chiffre se relève avec celui de la glycémie.

BRUSH, BENATT, HORSTERS et KATZ [216] ont vu la concentration du sang en ions H s'élever chez l'animal insuliné et hypoglycémique (abaissement du pH à 7 et au-dessous).

Ce fait est à rapprocher de l'observation bien connue de COLLIP [303] sur les lapins en convulsions par l'insuline: à mesure que diminue la glycémie, le pouvoir de combinaison du sang pour CO_2 tombe progressivement. A ce moment apparaissent l'acétonurie et tous les signes d'une acidose aiguë.

La contradiction peut n'être qu'apparente entre les deux groupes d'auteurs. D'autre part, et suivant la dose d'insuline et le temps du prélèvement, les propriétés du sang peuvent varier suffisamment pour l'expliquer. C'est ce que tendent à prouver les observations de BAUR et KÜHN [126 et 713], sur le sang de chèvres insulinées, dont ils ont suivi la teneur en acide lactique (voir plus haut) et la concentration en ions H. Dans une première phase, qui correspond à la chute primitive et abrupte de la glycémie, la réaction du sang tend vers l'acidose, avec abaissement du pH. Dans une seconde phase, correspondant au plateau hypoglycémique, le pH se relève et la réaction tend vers l'alcalose. Après avoir dépassé la normale, elle y retourne.

Nous rapporterons, au paragraphe spécial consacré au diabète,

l'action de l'insuline sur la réserve alcaline et sur la concentration en ions H dans le plasma du sang diabétique. Qu'il nous suffise de dire ici que l'insuline élève l'un et l'autre.

2° — LES SUBSTANCES DE RÉSERVE ET SPÉCIALEMENT LE GLYCOGÈNE HÉPATIQUE ET MUSCULAIRE

La première communication de BANTING [104] et de ses collaborateurs porte observation des faits suivants : sous l'action de l'insuline, du glycogène se dépose dans le foie de l'animal dépancraté ; la graisse hépatique diminue ; le glycogène du myocarde, qui était en excès, diminue également. MACLEOD [903] a fait observer, à juste titre, que les effets de l'insuline devaient être étudiés chez l'animal dépancraté, ramené à la normale par administration d'insuline, plutôt que chez l'animal normal, rendu artificiellement anormal par addition d'insuline exogène à son incréation pancréatique endogène.

Pour être d'accord avec le plan général adopté, nous présenterons cependant ici surtout les effets de l'insuline sur les réserves de l'animal normal.

L'étude expérimentale de la question a été menée au moyen de 2 méthodes convergentes, employées simultanément par quelques auteurs : l'étude du glycogène hépatique, par dosage chimique ou par examen histologique ; la comparaison entre le taux du sucre dans le sang hépatique afférent et dans le sang hépatique efférent.

A. — Dosage du glycogène.

DUDLEY et MARRIAN [398], ayant injecté à des animaux enrichis en glycogène par un abondant régime hydrocarboné des doses d'insuline supérieures à l'unité, ont trouvé le glycogène hépatique et musculaire diminué jusqu'à disparaître complètement si l'animal a reçu assez d'insuline pour présenter des convulsions.

KÜHN et BAUR [713], sur des lapins et des cobayes, ont confirmé l'épuisement du glycogène hépatique et musculaire par l'insuline.

BISSINGER, LESSER et ZIFF [165] ont étudié non seulement le glycogène hépatique et musculaire, mais le glycogène total contenu dans l'animal. A cet effet, des souris insulinées ont été congelées à la neige carbonique, puis traitées en totalité pour un dosage de glycogène. Des souris aussi semblables que possible, mais non insulinées, servaient de témoins. La teneur en glycogène total du corps de

l'animal diminue considérablement sous l'action de l'insuline. Même après injection d'une grande quantité de glucose dans le péritoine, la masse totale du glycogène diminue si la dose d'insuline est suffisante.

MAC CORMICK et MACLEOD [881], avec des doses d'insuline moindres, semble-t-il, conclurent d'une première série d'expériences que la faiblesse du dépôt hépatique de glycogène devait être rapportée à l'hyperexcitabilité musculaire bien connue chez les animaux insulinsés. Il n'ont trouvé de dépôt appréciable de glycogène que dans le myocarde.

Dans une seconde série de recherches, MAC CORMICK, NOBLE, O'BRIEN et MACLEOD [886] injectèrent de l'insuline et du glucose à des animaux préalablement vidés de leurs réserves de glycogène par le jeûne combiné à l'administration d'adrénaline. Des animaux témoins reçurent du glucose sans insuline.

Dans les deux cas, il y eut formation de glycogène par le foie. Néanmoins, la teneur du foie en glycogène se montra plus forte chez les animaux non insulinsés que chez les animaux insulinsés.

Voici par exemple des chiffres de glycogène pour 100 donnés par MACLEOD [904] pour 3 séries d'animaux insulinsés et d'animaux non insulinsés :

	INSULINÉS	NON INSULINÉS
1 ^{re} série :	2,72	4,37
2 ^e — :	4,20	7,13
3 ^e — :	1,32	1,80

Les séries d'animaux insulinsés ont en moyenne fixé moins de glycogène que les séries non insulinsées.

Ces chiffres moyens, d'où les auteurs tirent leurs conclusions, ne sont pas sans attirer certaines critiques. En effet, dans l'établissement de ces moyennes sont entrés des résultats d'analyses correspondant à des animaux qui avaient présenté des convulsions, chez qui la dépense de glycogène avait donc été exagérée par un phénomène secondaire.

Au cours du même travail, les auteurs ont montré l'antagonisme qui oppose, au point de vue de la glycogénolyse hépatique, l'insuline et l'adrénaline : des animaux, enrichis en glycogène par un régime abondant en hydrates de carbone, ont reçu des doses variées d'insuline et une dose constante d'adrénaline. L'hypoglycémie et les convulsions n'apparaissent chez eux que pour des doses énormes d'insuline, dépassant parfois 100 unités.

BABKIN [93] vit régulièrement la teneur en glycogène du foie et des muscles diminuer sous l'influence de l'insuline, en dépit d'un régime riche en sucre, et même malgré l'injection intraveineuse de fortes doses de glucose (25 à 30 grammes par lapin).

Par contre, COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300], injectant à des cobayes à jeun depuis 18 heures 3 grammes de glucose, puis aussitôt après 7 unités cliniques d'insuline, observèrent, 4 heures après l'injection, une augmentation du glycogène hépatique et musculaire, atteignant 60 pour 100 par rapport aux animaux témoins. D'après les auteurs, la divergence de leurs résultats avec ceux de DUDLEY et MARRIAN [398] tient à l'injection de glucose qui a préservé l'animal des convulsions.

WINTER et SMITH [1360] font remarquer que, si l'adrénaline rétablit un animal en convulsions hypoglycémiques, c'est qu'elle trouve quelque part une réserve de glucose à libérer. En fait, ils ont trouvé jusqu'à 3 pour 100 de glycogène dans le foie d'un lapin mis en convulsions par l'insuline après 24 heures de jeûne. La teneur du foie en glycogène, presque toujours très appréciable, s'est d'ailleurs montrée variable suivant les sujets.

Dans le même ordre d'idées, RAAB [1121] observe que l'adrénaline libère du sucre à partir du foie aussi bien à la fin qu'au début de l'action de l'insuline. Le fait ne se produirait pas si l'insuline avait vidé le foie de son glycogène.

SCHWARTZ et BRICKA [1199], expérimentant sur la grenouille, n'observèrent aucune modification de la teneur du foie en glycogène, même en pleine période convulsive, 7 jours après administration d'une dose massive d'insuline.

CORI et ses collaborateurs [320 à 323] ont repris récemment la question au moyen d'une technique très originale et en y joignant l'étude du sucre libre hépatique. Nous résumerons plus bas l'ensemble de leurs travaux (Voir p. 281).

Certains auteurs ont préféré à l'étude du foie en place les méthodes de perfusion. Nous en traiterons dans le paragraphe suivant.

Signalons auparavant le travail de MEYENBURG [967] et de son élève SCHNEIDER [1194], basé sur des observations histologiques : cette étude morphologique a porté sur le foie fixé à l'alcool ou à la celloïdine.

Le résultat diffère suivant l'espèce animale expérimentée. Chez la souris à jeun depuis 24 heures, le foie ne montre pas de glycogène, que l'animal ait ou non reçu de l'insuline. Chez les lapins, non insulinés et à jeun depuis 24 heures, le foie serait également dépourvu

de glycogène ; par contre, il présenterait, chez les lapins insulinés, une formation très nette de glycogène, ayant son maximum au bout de 4 à 5 heures. Puis le glycogène diminuerait, pour disparaître à nouveau au bout de 24 heures.

B. — Étude comparée de la teneur en sucre du sang hépatique afférent et du sang hépatique efférent. — Dosage du sucre libre hépatique.

SIMONNET [1219] a dosé comparativement, chez le chien, le sucre dans la veine sus-hépatique et dans une artère de la circulation générale, au cours de l'hypoglycémie par l'insuline. La glycémie sus-hépatique s'est toujours trouvée égale ou supérieure à la glycémie artérielle.

Dans les mêmes conditions, HEPBURN, LATCHFORD, MAC CORMICK et MACLEOD [600] n'ont pu démontrer une action accélératrice de l'insuline sur la disparition du sucre au niveau du foie.

C'est surtout au moyen des méthodes de perfusion du foie que la question a été abordée.

NOBLE et MACLEOD [1036] employèrent à cet effet le foie de tortue dont les lobes peuvent être perfusés séparément. Une portion du foie, est ainsi soumise à l'action de l'insuline, l'autre moitié servant de témoin. Après perfusion de quelques heures, au liquide de Ringer additionné d'insuline d'un côté seulement, les lobes se montrèrent également riches en glycogène. D'autre part, le liquide de perfusion n'avait pas perdu plus de glucose d'un côté que de l'autre. Il s'ensuivrait que l'insuline est sans action sur le foie normal perfusé. A cette conclusion, les auteurs opposent eux-mêmes l'argument que, très probablement, le métabolisme des animaux à sang froid est assez ralenti pour rendre inappréciables les modifications produites pendant la courte durée de l'expérience.

BRENKMANN et FEUERBACH [209] ont repris l'expérience. Le foie de tortue, qui fixait du glycogène aux dépens du glucose du liquide de perfusion non additionné d'insuline, perd du glycogène et abandonne du glucose au liquide de perfusion additionné d'insuline : Des foies de chien et de lapin perfusés continuent à perdre du glycogène malgré l'addition d'insuline au liquide. Il eût été intéressant de voir si l'insuline, sans l'abolir, ralentissait du moins cette perte de glycogène, ainsi que l'avait constaté MARTZ [941], dans ses expériences de perfusion couplée de pancréas et de foie.

D'après BORNSTEIN et GRIESBACH [197 et 198], l'insuline augmente la teneur en sucre du liquide de perfusion du foie, mais elle s'oppose à la mobilisation du sucre par l'adrénaline (?).

LAUFBERGER [772] déclare également que la présence d'insuline dans le liquide de perfusion du foie n'empêche pas le foie de céder du glucose à ce liquide.

BISSINGER, LESSER et ZIPF [165], malgré l'emploi de doses considérables d'insuline, ne parvinrent pas à réduire la perte de glycogène par le foie de grenouille, aussi bien avec des animaux normaux qu'avec des animaux dépancréatés. L'adrénaline augmenterait la glycogénolyse de la même façon, avec ou sans insuline.

D'après ISSEKÜTZ [641 et 642], les auteurs qui ont étudié l'action de l'insuline sur la teneur en glycogène du foie des animaux à sang froid n'ont pas attendu assez longtemps, l'effet de l'insuline étant très retardé chez les poïkilothermes. Si l'expérience se fait 1 jour après administration d'insuline au lieu de se faire quelques heures après, les résultats sont différents : la formation de glucose en 1 heure, qui, sans insuline, était de 0,26 pour 100, n'est plus que de 0,05 pour 100 après insuline, et, l'adrénaline, qui faisait perdre, en 1 heure, 0,54 pour 100 de son poids de glucose au foie, ne lui en fait plus perdre que 0,09 pour 100, s'il s'agit du foie d'un animal insuliné.

Chez les mammifères, l'action favorisante de l'insuline sur la teneur du foie en glycogène a été clairement démontrée par BINDI [163], appliquant à cette étude la méthode de la double perfusion décrite par DE MEYER [970]. Rappelons que, dans cette technique, un même foie de chien est séparé en deux parties par une ligature, chacune d'elles pouvant être irriguée par un liquide différent. Un lobe est soumis à l'action de l'insuline, les autres servant de témoins.

Le liquide de perfusion est, soit du sang de chien normal ou dépancréaté, additionné ou non d'insuline, soit un milieu artificiel.

Un premier fait est la diminution de la teneur en glucose du liquide efférent en présence d'insuline : il y a donc inhibition de la glycogénolyse hépatique.

D'autre part, les lobes du foie de chien normal, soumis à l'action de l'insuline, contiennent plus de glycogène que les lobes témoins.

Enfin, le foie d'animal dépancréaté, perfusé dans les mêmes conditions, montre une fixation de glycogène très nette dans les lobes soumis à l'action de l'insuline.

D'après BINDI [163], les expériences contradictoires sur le foie normal seraient dues à la faute des auteurs qui mettent l'organe en

présence d'un excès anormal d'insuline (insuline exogène ajoutée à l'insuline propre de l'animal), déplaçant ainsi l'équilibre de la réaction dans le sens glycogène $\rightleftharpoons$ glucose.

Enfin, la question a été reprise par CORI [320 à 324] et ses collaborateurs au moyen d'une technique extrêmement ingénieuse : Dans une intervention préalable, l'animal, ordinairement le lapin, est pourvu d'une sorte de hublot serti dans sa paroi abdominale, hublot fermé par un couvercle vissé et permettant l'accès de la région du foie, à volonté, sans opération ni traumatisme, ni anesthésie. Les auteurs ont pu ainsi prélever du sang sus-hépatique, et même des fragments de foie, pour l'analyse du glycogène et du sucre libre hépatiques.

Dans un premier travail, CORI, POUCHER et BOWEN [324] voient la teneur en glucose du sang sus-hépatique baisser par l'action de l'insuline et concluent à la diminution de la quantité de sucre libéré par le foie.

CORI, CORI et GOLTZ [322] confirmèrent la diminution de l'excrétion sucrée dans la veine sus-hépatique sous l'action de l'insuline. En comparant, d'autre part, les glycémies artérielle et veineuse de la circulation générale, ils ne virent, dans aucun cas, la glycémie veineuse dépasser la glycémie artérielle, prouvant ainsi que le muscle, en aucun cas, ne libère son glycogène.

Étudiant plus tard la teneur du foie en sucre libre et ses rapports avec la formation et l'hydrolyse du glycogène, CORI, CORI et POUCHER [323] observèrent les faits suivants : sous l'action de l'insuline, le sucre libre hépatique diminue, même s'il a été élevé au-dessus de la normale par une injection préalable de glucose. Pour une chute de glycémie de 54 pour 100, chiffre moyen, la diminution moyenne du sucre libre hépatique est de 40 pour 100. En même temps, la teneur en glycogène s'élève légèrement. L'insuline influencerait donc sur la formation du glycogène, car, sans insuline, il faut un taux de sucre libre assez élevé pour que la synthèse du glycogène ait lieu, tandis qu'en présence d'insuline, cette formation a lieu, même pour un taux de sucre libre assez faible.

Dans un travail plus récent, CORI [320] semble revenir un peu sur son affirmation. Il a observé en effet assez souvent, et surtout chez les souris, une diminution du glycogène hépatique sous l'influence de l'insuline. D'accord avec la majorité des auteurs, il explique ce fait en supposant la mise en jeu d'une décomposition de glycogène dont le terme final serait autre chose que du glucose.

Au cours de l'intoxication phloridzique, l'insuline protège le foie contre la perte de son glycogène [319].

Pour en finir avec les effets de l'insuline sur le foie, ajoutons que FREUND [468] lui aurait reconnu une action de vaso-constriction des vaisseaux hépatiques, ralentissant le cours du sang dans le foie et permettant un contact plus prolongé des cellules et des matériaux à élaborer.

3° — LE MUSCLE ET LA GLYCOLYSE AU NIVEAU DU MUSCLE IN VIVO

L'action de l'insuline sur la composition des muscles et sur la disparition du glucose à leur niveau a été beaucoup étudiée dans le but d'établir le mode d'action du produit. Nous discuterons, dans la 4^e partie de ce travail, les théories proposées pour cette action. Nous n'exposerons ici que les faits, d'ailleurs très controversés.

Les expérimentateurs ont cherché à se rendre compte de cette action par deux méthodes : 1) analyse du muscle avant et après action de l'insuline ; 2) estimation du sucre disparu au niveau du muscle par le dosage comparé du glucose dans le sang afférent et dans le sang efférent.

A. Étude de la composition du muscle.

a. — Glucose libre. — L'insuline ne réduit pas la teneur en sucre libre des muscles de l'animal à jeun (CORI et CORI [321]). Le fait est assez surprenant.

b. — Glycogène et inosite. — Nous avons étudié plus haut l'action de l'insuline sur le glycogène musculaire ; nous n'y reviendrons pas (l'insuline semble agir assez peu sur le glycogène musculaire, sauf en cas de convulsions ; la teneur en glycogène du muscle est alors très diminuée).

D'après NEEDHAM, SMITH et WINTER [1018], l'inosite augmente d'environ 50 pour 100 dans le muscle du rat après les convulsions par l'insuline.

c. — Acide lactique. — La teneur du muscle en acide lactique ne varie pas sensiblement sous l'action de l'insuline (COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300]), mais le muscle de l'animal insuliné se montre capable de former in vitro plus d'acide lactique que le muscle d'animal non insuliné.

D'après KÜHN et BAUR [712], la teneur du muscle en acide lactique chez l'animal mort d'hypoglycémie par l'insuline est particulièrement basse ($< 0,1$ pour 100). Elle ne se relève pas après la mort, comme c'est le cas pour l'animal mort inanité.

d. — Composés phosphorés. — D'après KAY et ROBINSON [681], l'insuline ne fait pas varier la teneur du muscle en phosphore inorganique, ni sa teneur en phosphore total soluble dans les acides, mais élève dans une proportion de 50 pour 100 sa teneur en éthers phosphoriques hydrolysables par l'autolyse du muscle abandonné pendant 3 heures à 38°. En admettant que l'éther phosphorique ainsi formé par action de l'insuline soit la lactacidogène d'EMDEN, et que ce composé présente la formule d'un hexose-diphosphate, le glucose entré en combinaison sous cette forme serait très supérieur à celui qui disparaît du sang dans le même temps.

HARROP et BENEDICT [555 et 556] ont dosé le phosphore organique soluble seulement après hydrolyse du muscle et l'ont vu augmenter dans le muscle du lapin insuliné, comparé au muscle homologue prélevé avant l'administration d'insuline. Par une expérience du même ordre, AUDOWA et WAGNER [88 et 89] ont conclu également à la formation de lactacidogène dans le muscle après injection d'insuline au lapin.

e. — Réaction du tissu. — SCHAEFER et SCHMIDT [1188] ont étudié la réaction d'un extrait de muscle de lapins tués au début de la période convulsive. Le rapport $\frac{\text{acidité}}{\text{alcalinité}}$ s'est montré beaucoup plus faible que pour des muscles d'animaux normaux. Le rapport baisse encore s'il s'agit d'animaux morts d'hypoglycémie par l'insuline.

BAUR, KÜHN et WACKER [127] ont particulièrement insisté sur cette « rigidité alcaline » de l'animal mort d'hypoglycémie par l'insuline, s'opposant à la « rigidité acide » qui est le cas ordinaire après la mort.

B. — Étude de la disparition du sucre au niveau du muscle.

L'influence de l'insuline sur la glycolyse au niveau des muscles a été étudiée sur le muscle cardiaque et sur le muscle squelettique.

a. — Consommation du sucre par le cœur. — Les auteurs

ont employé soit le cœur isolé et perfusé, soit une préparation cœur-poumons.

KNOWLTON et STARLING [693], CRUICKSHANK et PATTERSON [340], RONA et WILENKO [1154], CLARK [285], pour ne citer que quelques-uns, avaient étudié la consommation de glucose par le cœur de chien ou de lapin isolé, et comparé les chiffres obtenus avec des cœurs d'animaux normaux et avec des cœurs d'animaux diabétiques. (Voir 4^e partie.)

HEPBURN et LATCHFORD [599], dès le début des travaux de l'école de Toronto, s'attachèrent à reprendre l'expérience, en comparant la rapidité de disparition du glucose dans le liquide de perfusion suivant que celui-ci est ou non additionné d'insuline.

En raison de l'intérêt de cette expérience, nous en résumerons quelques circonstances :

La méthode employée fut celle de Locke. Le liquide de perfusion contenait 0,2 pour 100 de glucose, et au cours de l'expérience furent notés régulièrement, toutes les 15 minutes, la température, le rythme du cœur, le débit du liquide. Le glucose était dosé toutes les demi-heures par la méthode de Shaffer-Hartmann. Chaque expérience durait 4 heures, mais on ne tint pas compte des 100 premiers centimètres cubes de perfusat, considérés comme mêlés de sang.

Une première série d'expériences, menées sans insuline, servit à établir la consommation moyenne de sucre par le cœur. Cette consommation se montra sensiblement constante au cours des 2 premières heures, et de l'ordre de 0^{mg},97 par gramme de cœur et par heure, avec un maximum de 1,5 et un minimum de 0,4.

Dans le cas d'addition, au liquide de perfusion, d'insuline purifiée et exempte d'antiseptique (1/10 à 1/4 de centimètre cube toutes les 15 minutes), ou dans le cas du cœur d'un animal insuliné 20 minutes avant le début de la perfusion, la consommation du sucre augmenta jusqu'à doubler la valeur obtenue sans insuline (disparition de 2 à 4 milligrammes de glucose par gramme de cœur et par heure).

Nous avons noté plus haut que l'expérience ne montrait pas de variations de la teneur du cœur en glycogène sous l'influence de l'insuline.

Enfin, l'hydrolyse du liquide de perfusion n'augmente pas son pouvoir réducteur comme elle l'aurait fait dans le cas d'une polymérisation du glucose.

Cette expérience célèbre a été reprise et confirmée par BURN et DALE [231], qui l'ont étendue au cœur diabétique, avec des résultats

tout à fait analogues. L'insuline semble donc accélérer nettement la disparition du sucre par le muscle cardiaque.

A ces résultats s'opposent ceux que publia PLATTNER [1107], dans le fascicule suivant du même journal ; PLATTNER, trouvant trop éloignée des conditions physiologiques la perfusion du seul cœur isolé, laissa l'organe en place et observa la disparition du glucose dans un système cœur-poumon, maintenu en vie par une respiration artificielle, ajustée en CO_2 pour que le pH du sang reste convenable. Du glucose est ajouté pour éviter une chute trop profonde de la glycémie. Dans ces conditions, l'addition d'insuline se montra sans influence sur la rapidité de la disparition du sucre, le rythme du cœur restant constant ; si le rythme cardiaque devient plus rapide, la disparition du sucre s'accélère dans le même rapport.

b. — La consommation du sucre par les muscles squelettiques a pu être suivie par des dosages comparés des glycémies artérielle et veineuse de la grande circulation, et par des circulations artificielles dans un groupe musculaire.

La comparaison des sangs artériel et veineux, au point de vue de leur glycémie, a été étudiée depuis Cl. BERNARD par de nombreux auteurs, notamment par CHAUVEAU [276] et par LÉPINE [806].

Plus récemment, EGE et HENRIQUES [407] avaient précisé la valeur de l'écart entre les 2 glycémies, chez l'animal normal, dans diverses conditions naturelles ou provoquées.

HEPBURN, LATCHFORD, MAC CORMICK et MACLEOD [600], par des dosages comparatifs de glucose dans le sang de l'artère et de la veine fémorales, n'ont pu démontrer que la disparition du sucre du sang, au niveau des muscles du membre inférieur, fût accélérée du fait de l'insuline. Dans cette expérience, l'anesthésie à l'éther semble avoir été une cause d'erreur notable.

Pour MAURIAC [953], la différence de glycémie entre le sang veineux et le sang artériel ne serait pas modifiée par l'insuline.

L'action de l'insuline sur cette différence des glycémies artérielle et veineuse a été étudiée par CORI, POUCHER et BOWEN [324], puis par CORI, CORI et GOLZ [322], qui concluent à une consommation augmentée de sucre par les muscles. Dans aucun cas, le muscle ne perdrait de glycogène, car la glycémie de la veine fémorale, prise pour témoin, est toujours inférieure à celle de l'artère, même quand l'hypoglycémie est profonde.

Les résultats de CORI et de ses collaborateurs, plus conformes au

bon sens, sont confirmés par FRANK, NOTHMANN et WAGNER [465], qui attribuent la netteté de leurs résultats au fait que leurs injections d'insuline sont faites intra-artérielles, dans le membre étudié.

La différence entre le sang veineux et le sang artériel, qui ne dépasse guère 0^{re},004 pour 100 chez l'animal normal, atteint, après insuline, 0,05 pour 100 : le sang veineux s'appauvrit en sucre par rapport au sang artériel. Les résultats concordent dans 7 expériences.

Dans une seconde publication [466], les mêmes auteurs présentent une expérience particulièrement démonstrative : si l'on injecte l'insuline dans l'artère d'un membre et qu'on examine ensuite la glycémie veineuse du membre injecté et celle du membre symétrique, on voit que le sucre a diminué plus vite et qu'il est tombé plus bas dans le membre injecté que dans le membre non injecté : la différence entre glycémie veineuse et glycémie artérielle est plus grande dans le membre injecté que dans le membre non injecté.

BORNSTEIN, GRIESBACH et HOLM [199] ont confirmé les résultats de FRANK et NOTHMANN.

Les expériences de circulation artificielle dans les muscles squelettiques présentent de très grandes difficultés, et MACLEOD [900], dans son rapport au Congrès d'Edimbourg, se plaint d'avoir été arrêté dans cette voie par de l'œdème des masses musculaires du train postérieur de chien, où il voulait étudier l'action de l'insuline sur la disparition du sucre.

Dans une série de travaux antérieurs, et en collaboration avec PEARCE [910 et 911], MACLEOD avait étudié la consommation du sucre chez le chien normal au moyen d'animaux totalement éviscérés et réduits pratiquement à leurs masses musculaires. Les résultats s'étaient d'ailleurs montrés assez inconstants. La même recherche a été reprise récemment par BURN et DALE [231], et appliquée par eux à l'étude de l'action de l'insuline.

La technique a été poussée par ces auteurs à un grand degré de perfection. L'animal employé est le chat. L'action des organes abdominaux est supprimée par éviscération totale. Le foie est laissé en place, mais les affluents de la veine-porte étant liés, il demeure une sorte de cul-de-sac sans échanges avec la circulation générale. Le système nerveux est mis hors de cause par décapitation de l'animal et destruction de sa moelle. Aucun anesthésique n'est employé. Dans certaines expériences, la peau elle-même et les glandes endocrines (thyroïde, surrénales, testicules) sont enlevés, si bien que l'animal est effectivement réduit au squelette et aux muscles.

Pour éviter des phénomènes secondaires et causés par une hypoglycémie trop profonde, du glucose est infusé lentement dans la masse sanguine qui irrigue la préparation.

Connaissant la quantité de glucose infusé dans un temps donné, et la glycémie avant et après, on en peut déduire le volume sanguin qui irrigue la préparation, et par là, la quantité du glucose disparu en un temps donné. Sur un animal ainsi préparé, l'insuline produit la chute de glycémie caractéristique.

Sous l'influence de l'insuline, la rapidité de disparition du glucose s'accroît considérablement, passant par exemple de 369 milligrammes par heure avant l'addition d'insuline à 1704 milligrammes par heure, 1 h. 20 après addition d'insuline.

Des expériences, exécutées dans les mêmes conditions, avec des animaux diabétiques, ont donné des chiffres absolument semblables.

En France, un important travail de CHAMBON [274] a présenté des résultats du même ordre : le glucose fut dosé dans le sang afférent et dans le sang efférent d'organes ou de membres symétriques d'un même animal, soumis à une circulation artificielle glucosée, avec addition d'insuline d'un côté, sans insuline de l'autre.

Dans ces conditions expérimentales et en l'absence d'insuline, le muscle de l'animal vivant est incapable d'utiliser le glucose apporté par le liquide de circulation ; il lui en cède au contraire. Le phénomène est inversé si le liquide est additionné d'insuline : le sang veineux est moins riche en sucre que le sang artériel.

Sur le chien rendu diabétique par extirpation totale du pancréas, l'insuline agit de même, mais avec moins d'intensité. Cette action est passagère et sa durée varie avec les sujets. Elle semble plus courte chez le diabétique, et sa brièveté s'accroît à mesure que progresse la maladie.

4° — LES ÉCHANGES GAZEUX ET, LE QUOTIENT RESPIRATOIRE

Cette question, si importante pour établir le mode d'action de l'insuline, est un des points les plus controversés de son histoire ; la bibliographie qui la concerne est touffue, et son abondance confuse nuit à la clarté de l'exposé.

Comme nous le verrons plus loin, l'insuline élève nettement, et sans conteste, le quotient respiratoire du chien dépancréaté et des sujets diabétiques. Chez l'individu normal, le fait est beaucoup moins assuré.

A notre connaissance, les observations de base, dans ce sens, sont celles de KELLAWAY et HUGHES [682], de LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875], et de DIXON et ses collaborateurs [373].

Chez un sujet à jeun, ayant reçu 10, puis 8 unités physiologiques d'insuline, KELLAWAY et HUGHES [682] observèrent les modifications suivantes du métabolisme respiratoire : en même temps que la glycémie s'abaisse (de 0,15 pour 100 à 0,09 et même à 0,08), la ventilation augmente, ainsi que l'excrétion de CO_2 , la consommation d'oxygène restant sensiblement constante. Le quotient respiratoire s'élève donc, pour revenir à la normale alors que la glycémie reste basse.

Au cours de 5 expériences portant sur des sujets normaux, LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875] observèrent une élévation du quotient respiratoire pendant l'action de l'insuline. Cependant, le quotient respiratoire diminue parfois au cours de la première demi-heure.

DIXON, EADIE, MACLEOD et PEMBER [373] observèrent, chez le chien et chez le lapin, une élévation marquée du quotient respiratoire.

Chez le chien, il y a élévation primitive du quotient respiratoire pendant la période initiale de chute de la glycémie, sans modification notable des autres éléments. Quand l'hypoglycémie devient profonde et que l'animal présente des signes d'agitation, la ventilation et la consommation d'oxygène augmentent. Le quotient respiratoire, après son élévation temporaire, revient à la normale. En même temps, le pouls s'accélère et la température s'abaisse. Si par administration de glucose, on empêche la glycémie de tomber au-dessous de 0,08 pour 100, le quotient respiratoire présente une augmentation secondaire, mais il n'y a pas de modification de la ventilation, de la consommation de O_2 et de l'excrétion de CO_2 .

Une courbe ci-jointe (fig. 5), empruntée à MACLEOD [904] représente graphiquement ces données.

Chez le lapin, où l'agitation n'est pas aussi marquée que chez le chien, il y a d'abord élévation, puis diminution du quotient respiratoire, mais les autres modifications, qui chez le chien précèdent la période convulsive, ne se produisent pas.

Le fait que l'élévation du quotient respiratoire précède nettement la période d'hyperpnée, accompagnée plutôt d'un quotient respiratoire abaissé, rend peu vraisemblable l'hypothèse qui attribuerait l'élévation du quotient respiratoire à l'excès de ventilation pulmonaire et à l'expulsion forcée de CO_2 .

KROGH [708 et 710] pour éliminer, dans l'étude des modifications des échanges respiratoires, la part qui revient à l'activité musculaire,

a essayé l'insuline sur des lapins curarisés : la glycémie baisse comme chez l'animal normal, peu de temps après l'injection. Le quotient

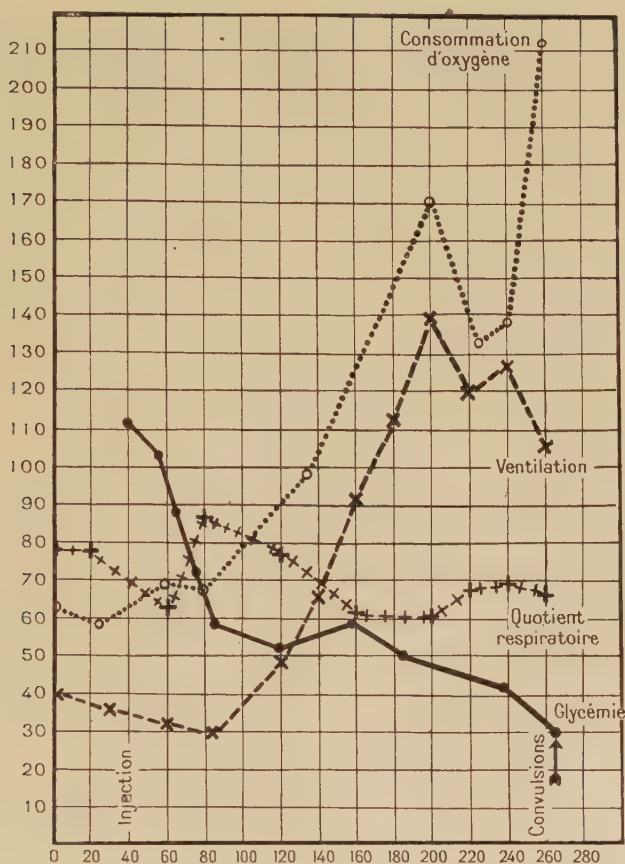


FIG. 5. — (D'après Macleod [904] page 54).

Courbe représentant l'effet de l'insuline sur les échanges gazeux du chien normal. En abscisse : les temps, en minutes ; en ordonnée : la glycémie, en milligrammes pour 100 ; le quotient respiratoire, multiplié par 100 ; la ventilation, en décilitres ; la consommation d'oxygène, en décilitres.

La glycémie est représentée par un trait plein ———.

Le quotient respiratoire est représenté par une ligne de croix + + +.

La ventilation est représentée par un trait discontinu — — —.

La consommation d'oxygène est représentée par une ligne de points

respiratoire, après être resté une demi-heure sans modification, s'élève. La valeur totale du métabolisme ne change pas ou tend à s'abaisser.

Les faits observés par les précédents auteurs, et confirmés par cette expérience, ne peuvent donc être attribués à l'augmentation de l'activité musculaire.

Ces faits expérimentaux, dont nous reprendrons la discussion à propos du mode d'action de l'insuline, sont à la base de la question, et les observations suivantes y ajoutent relativement peu de chose.

Seuls DUDLEY, LAIDLAW, TRÉVAN et BOOCK [397] présentent des résultats opposés. Sur des souris, l'insuline détermine une chute rapide et continue, jusqu'à une valeur très faible, à la fois de l'excrétion de CO^2 et de la consommation de O^2 . Le quotient respiratoire, après une élévation passagère, diminue également.

Il est à noter que les auteurs, pour établir leur quotient respiratoire, ont évalué la consommation de O^2 sur un groupe de souris et l'excrétion de CO^2 sur un autre groupe.

L'expérience a été critiquée par HAWLEY et MURLIN [559]. D'après eux, la faiblesse du métabolisme respiratoire observé par DUDLEY, LAIDLAW, TRÉVAN et BOOCK [397] tiendrait à l'emploi d'une insuline impure, contenant des substances dépressives, telles que le « glucagon » de MURLIN. En effet, HAWLEY et MURLIN [559], avec des insulines impures, obtinrent, même sur chien diabétique, un abaissement du quotient respiratoire. L'injection de « glucagon » produisit le même résultat. Une insuline purifiée, par contre, éleva le quotient respiratoire sensiblement dans la mesure où elle abaissait la glycémie. Toutefois, le seuil de l'action sur le quotient respiratoire s'est montré différent du seuil de l'action sur la glycémie.

BORNSTEIN et GRIESBACH [197] considèrent l'élévation du quotient respiratoire sous l'influence de l'insuline comme douteuse et de l'ordre des erreurs d'expériences.

D'après MATTON [946], et HEYMANS et MATTON [613 et 614], l'insuline ne provoque pas de modifications de l'excrétion de CO^2 et de la ventilation pulmonaire chez le lapin normal, aussi longtemps que l'animal ne présente pas de symptômes hypoglycémiques. L'excrétion de CO^2 s'abaisse alors progressivement de 25 et même 50 pour 100 jusqu'à la mort, sauf élévation passagère au moment de la période convulsive. Cette baisse de l'excrétion de CO^2 est plus tardive si l'animal n'était pas à jeun. Elle ne se produit pas s'il avait été surabondamment pourvu de nourriture hydrocarbonée avant l'expérience. L'injection de glucose au lapin hypoglycémique remonte à la normale le taux de son excrétion de CO^2 . Si des lapins reçoivent, en « injection continue », une solution de glucose qui les maintienne hyperglycémiques

et anuriques pendant toute la durée de l'expérience, leur excrétion de CO_2 ne s'élève pas, même après administration de doses massives d'insuline.

LESSER [830] a suivi minutieusement les échanges gazeux chez la souris après injection de glucose et d'insuline, séparément ou simultanément. Les résultats montrent qu'il faut distinguer deux cas, suivant qu'il s'agit de doses modérées d'insuline, ne provoquant pas de symptômes chez les animaux injectés, ou de doses massives, profondément hypoglycémiantes.

Dans le premier cas (doses modérées), la consommation d'oxygène est relativement peu influencée; le quotient respiratoire est au contraire nettement augmenté, atteignant son maximum vers la fin de la première heure; puis il redescend et rejoint sa valeur initiale vers la fin de la première heure. L'auteur en conclut à une augmentation de l'oxydation du sucre.

Dans le deuxième cas (doses massives), au contraire, la consommation d'oxygène tombe de plus de 30 pour 100 dans la première heure, et peut s'abaisser jusqu'à 70 pour 100 de sa valeur initiale. Le quotient respiratoire, après une assez courte période d'accroissement, diminue. LESSER conclut à un ralentissement des oxydations par les doses massives.

OLMSTED et TAYLOR [1049 et 1050] ont étudié l'action de l'insuline sur le métabolisme respiratoire du chat décérébré. Dans la période préconvulsive, la ventilation et le volume du CO_2 excrété augmentent faiblement; le volume d'oxygène consommé diminue, d'où élévation brusque du quotient respiratoire, qui dépasse légèrement l'unité. Dans la période convulsive, la ventilation diminue, les échanges sont abaissés, le quotient descend vers 0,91. Après les convulsions, la ventilation, le CO_2 expiré, le O_2 consommé remontent à la normale, et le quotient respiratoire s'abaisse aux environs de 0,85.

L'élévation du quotient respiratoire chez le chat décérébré est confirmée par une série d'expériences analogues de DUSSEY de BARENNE et BURGER [400].

PERLZWEIG, LATHAM et KEEFER [1087] ont vu l'insuline élever le quotient respiratoire de l'homme normal.

Pour CAMMIDGE [238], le quotient respiratoire des rats ou des cobayes, à jeun, s'élève de 0,73 à 0,81 sous l'influence de l'insuline.

En France, GUY LAROCHE et TACQUET [768] ont observé une élévation du quotient respiratoire au voisinage de l'unité chez le sujet normal et à jeun, après administration de 5 à 10 unités cliniques.

AMBARD [61] a déterminé la valeur de l'excrétion du CO_2 chez le lapin au repos. Après injection d'une quantité suffisante d'insuline pour abaisser la glycémie sans provoquer de convulsions, il a vu l'élimination de CO_2 augmenter pendant 30 minutes, puis rester stationnaire, décroître, et finalement revenir à sa valeur initiale et s'y maintenir. Nous verrons plus loin quelles intéressantes déductions ont été tirées de ces faits.

En Allemagne, WEISS et REISS [1329], ainsi que LAUFBERGER [772], ont observé, chez le sujet insuliné, une augmentation portant à la fois sur le quotient respiratoire et sur le métabolisme.

STAUB [1233] a noté les chiffres suivants, pour un chien normal, à jeun depuis 24 heures, et après injection de 20 unités cliniques d'insuline :

	EXCRÉTION DE CO_2	CONSOMMATION DE O_2	QUOTIENT RESPIRATOIRE
Avant insuline. . . .	5,387	7,37	0,731
2 heures après insuline.	5,686	6,78	0,839
4 — *.	4,823	5,13	0,940

* Glycémie : 0,042 pour 100.

STAUB interprète ces chiffres en faveur d'une transformation du glucose en un corps moins oxygéné, peut-être en graisse.

GABBE [481] a suivi les échanges respiratoires de rats insulinés à des degrés divers. Pendant les 2 premières heures, le quotient respiratoire augmente de 0,9 à 1,15, jusqu'à une valeur qui est, dans une certaine mesure, fonction de la dose injectée. La consommation d'oxygène diminue dans la première heure, et rejoint sa valeur initiale vers la deuxième ou la troisième heure. De la 3^e à la 5^e heure, le quotient respiratoire tombe aux environs de 0,7. La consommation d'oxygène augmente considérablement; l'excrétion du CO_2 augmente peu. A cette période, l'injection de glucose n'élève pas le quotient respiratoire.

BAUR et KÜHN [126] ont calculé que l'augmentation de la teneur du sang en acide lactique élevait suffisamment la concentration du plasma en ions H pour expliquer la libération de CO_2 et l'élévation du quotient respiratoire au cours de la première période de l'action de l'insuline, sans qu'il y ait combustion exagérée d'hydrates de carbone.

D'après TSUBURA [1287], l'insuline ne détermine aucune modification importante du métabolisme respiratoire, si la glycémie est maintenue par administration de glucose : l'élévation du quotient respiratoire progresse avec l'augmentation de la consommation d'oxygène.

La consommation de O^2 ne diminue qu'en cas d'hypoglycémie profonde. L'auteur ajoute que cette diminution de combustion s'explique facilement par l'épuisement du combustible.

D'après BORNSTEIN et HOLM [201], l'insuline ne fait subir au métabolisme gazeux, fût-ce chez l'homme diabétique ou chez le chien dépancréaté, aucune modification pouvant expliquer la chute de glycémie. Cependant, les sujets diabétiques retrouvent la capacité d'utiliser les hydrates de carbone qui leur sont administrés.

Les conclusions de HAWLEY [558] confirment et résument les observations précédentes. Elles portent sur une série d'expériences étudiant le métabolisme des lapins normaux et menées avec grand soin. Seuls sont tenus pour valables les chiffres vérifiés exacts par la réaction du quotient respiratoire à l'ingestion d'alcool, au cours d'expériences témoins. Voici le texte de ces conclusions :

1° L'insuline, administrée à l'animal normal, provoque d'abord une légère diminution, puis une élévation nette du quotient respiratoire, atteignant son maximum 2 heures après l'injection, avec retour à sa valeur initiale 4 heures après.

2° La chute de glycémie accompagne la modification du quotient respiratoire, atteignant son maximum d'hypoglycémie quand le quotient respiratoire est lui-même à son maximum. Le retour de la glycémie à la normale est moins rapide que le retour du quotient respiratoire, bien que la courbe soit en plein redressement au bout de 4 heures.

3° Il y a, dans la 2^e heure, à la fois diminution de la consommation de O^2 et augmentation de l'excrétion de CO^2 , concourant à élever le quotient respiratoire.

4° La consommation d'oxygène et la production de chaleur indiqueraient que le métabolisme total n'est pas notablement augmenté.

Suivant nos directives, nous ne discuterons point ici l'interprétation à donner à ces faits quant au mode d'action de l'insuline. Par contre, nous rapporterons quelques expériences ayant pour but de préciser les facteurs qui interviennent pour modifier les échanges respiratoires après injection d'insuline.

BURN et DALE [231], étudiant l'action de l'insuline sur le cœur de chat ou de lapin isolé et perfusé, ont vu l'excrétion de CO^2 diminuer par exemple de 5,34 à 4,55, ou augmenter légèrement, mais jamais assez pour expliquer la disparition du glucose.

L'étude des échanges gazeux chez le chat décapité et éviscéré a confirmé ces vues : même avec infusion de glucose en quantité suffi-

sante pour maintenir la glycémie aux environs de la normale, la consommation de O^2 s'élève bien dans le premier temps de l'action de l'insuline, mais reste inférieure à celle qui serait nécessaire pour l'oxydation du sucre disparu. Le quotient respiratoire reste égal à l'unité pendant comme avant l'action de l'insuline.

CAMPBELL et DUDLEY [244], voulant suivre aussi directement que possible les échanges gazeux au niveau des tissus et particulièrement des muscles, ont employé la très originale méthode suivante : à des lapins, on injecte sous la peau de l'air atmosphérique en quantité parfois assez considérable (jusqu'à 1 litre). Des expériences témoins ont montré le temps nécessaire à l'établissement d'un équilibre entre les tensions de O^2 et de CO^2 émis par les tissus avoisinants et spécialement par les muscles. Si l'on administre de l'insuline à des animaux ainsi traités, et qu'on suive chez eux la tension de O^2 et celle de CO^2 , on trouve :

1° que la courbe de la tension de l'oxygène diminue légèrement, puis se relève ;

2° que la tension de CO^2 s'élève nettement, cette élévation ne durant que deux heures environ. Cette expérience confirme donc les résultats des précédents travaux en tant qu'ils notent une élévation du quotient respiratoire.

D'autre part, malgré l'augmentation de la consommation de O^2 , la quantité d'oxygène absorbée est beaucoup trop faible pour expliquer l'oxydation du glucose disparu, observation qui appuie également les résultats des précédents auteurs.

BÜCHNER et GRAFE [224], BRUGSCH, HORSTERS et SHINODA [222] ont étudié *in vitro* l'action de l'insuline sur la respiration des tissus (Voir p. 324). COLLIP [310], étudiant la consommation d'oxygène chez des poissons n'a pas observé que l'insuline augmentât cette consommation, non plus que chez le « peigne » (*mya arenaria*) ou chez le crabe.

5° — LA THERMOGÉNÈSE

Plus encore que son influence sur le métabolisme respiratoire, l'action de l'insuline sur la thermogénèse a donné lieu à des expériences contradictoires, dont l'ensemble n'éclaire guère son mode d'action.

a. — Suivant un premier groupe d'auteurs, l'insuline augmente la la thermogénèse.

LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875] ont vu la thermogénèse de l'homme normal s'élever de 10 pour 100 environ au début de l'action de l'insuline. Au bout de 1 heure et demie à 2 heures et demie, elle est retombée à la normale ou même au-dessous.

KELLAWAY et HUGHES [682], WEISS et REISS [1329], parlent également d'une augmentation de la thermogénèse.

b. — Suivant d'autres auteurs, l'insuline diminue au contraire la thermogénèse et abaisse la température, sauf élévation passagère au moment des convulsions (DIXON, EADIE, MACLEOD et PEMBER [373], MACLEOD [904], RNBu et DALE [231], MATTON [946], HEYMANS et MATTON [613], NOYONS, BOUCKAERT et SIERENS [1041], ROSENTHAL [1158], ROSENTHAL, LICHT et FREUND [1159], SAMMARTINO et LIOTTA [1175]).

ABDERHALDEN et WERTHEIMER [3] ont trouvé si constante et si régulière la chute de température qui suit l'injection d'insuline chez les rats et les souris qu'ils l'ont prise pour témoin de l'activité de leurs produits. La température peut s'abaisser jusqu'à 23°. Elle se relève après injection de glucose.

D'après COLLAZO et HÄNDEL [298], la température du pigeon insuliné tombe de 41° à 38°, et peut même descendre jusqu'à 33° (collapsus). L'hypothermie se produit au bout de 3 heures et dure de 1 à 3 heures.

ROSENTHAL [1158 et 1159] et ses collaborateurs ont vu la température s'abaisser régulièrement chez le lapin insuliné. Quand on injecte du glucose à l'animal pour combattre le syndrome hypoglycémique, le redressement thermique est lent, demande plusieurs heures, en opposition avec la disparition si rapide des symptômes hypoglycémiques. Les auteurs relient ce fait à l'appauvrissement de l'organisme en réserves hydrocarbonées, réserves nécessaires au fonctionnement normal de la thermogénèse.

Ils confirment leur hypothèse par des expériences où l'on voit l'insuline agir en apparence comme un antipyrétique. Sur des animaux insulinés, les agents d'hyperthermie, comme l'adrénaline, la β -tétrahydronaphtylamine, l'infection microbienne (*Coli-bacille*), ou parasitaire (*Trypanosoma Brucei*), la piqure thermique du 4^e ventricule, se montrent incapables d'élever la température de l'animal : les tissus, vidés de sucre par l'insuline, seraient incapables de réagir par de l'hyperthermie aux agents qui la provoquent en temps ordinaire.

L'action est bien tissulaire, secondaire à l'hypoglycémie et non d'origine nerveuse, car les mêmes phénomènes s'observent chez l'animal dont la moelle cervicale a été préalablement sectionnée.

L'action antagoniste de l'insuline sur l'hyperthermie à la β -tétrahydronaphtylamine est notée aussi par CRAMER [333]. Sur l'hyperthermie consécutive à la piqûre des corps striés chez le lapin, cette action a été observée par CITRON [284] pour des doses de 1 à 2 unités.

ARNSTEIN [71] a vu l'insuline s'opposer à l'élévation de température que provoquent l'extrait thyroïdien et l'adrénaline chez le tuberculeux.

Au moyen du calorimètre différentiel de NOYONS, NOYONS, BOUCKAERT et SIERENS [1041] ont suivi la déperdition calorifique chez le lapin insuliné. D'abord normale, elle commence à baisser à partir de la période convulsive. La température centrale, qui s'est abaissée progressivement et dès le début, est alors inférieure à 34°. Puis, température centrale et courbe de déperdition calorifique continuent de descendre parallèlement jusqu'à la mort (température centrale 24°). Le glucose ramène progressivement les deux éléments à la normale, mais non pas simultanément. Les auteurs remarquent en outre les deux faits suivants : Après administration de glucose au lapin hypoglycémique, le nombre de calories dégagées au cours du rétablissement est inférieur au chiffre qui correspondrait à l'oxydation complète du sucre, mais supérieur à celui qui correspondrait à sa transformation en acide lactique. D'autre part, l'insuline semble porter atteinte au pouvoir régulateur, puisque la température centrale fléchit alors que la production calorifique est encore normale ou supérieure à la normale.

c. — Enfin, quelques auteurs estiment que l'insuline est sans aucune action sur la thermogénèse (BOOTHBY et WILDER [193]).

BOUCKAERT et STRICKER [206], étudiant les variations calorimétriques pendant une « injection permanente » de glucose-insuline, n'ont trouvé aucune augmentation notable de la déperdition calorifique. De même HAWLEY [558].

AZUMA et HARTREE [92] ont étudié, au moyen de la pile thermo-électrique, le dégagement de chaleur dans le muscle gastro-cnémien de la grenouille insulinée ou non insulinée. L'insuline n'a paru exercer aucune influence sur la production de chaleur.

III. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES DIFFÉRENTS APPAREILS

1° — LES REINS ET L'EXCRÉTION URINAIRE

L'action de l'insuline sur l'appareil urinaire ne présente pas seulement un intérêt théorique, étant donné l'importance clinique du facteur rénal dans le diabète sucré. Nous envisagerons ici, d'une part les modifications fonctionnelles du rein dont l'insuline peut être rendue responsable, d'autre part l'action de l'insuline sur la composition de l'urine.

A. — Tolérance du rein pour le glucose.

a. — Le seuil rénal du glucose. — D'après VAN CREFELD et VAN DAM [335 et 337], l'insuline agit directement sur le rein : si l'on perfuse le rein de grenouille avec une solution de glucose et qu'on ajoute de l'insuline au liquide de perfusion, la quantité de glucose retenue par le rein augmente.

CHAMBON [274] a également observé une diminution de la perméabilité du rein au glucose sous l'influence de l'insuline, qu'il considère comme un excitant de la fonction liminale.

Plus récemment, CORI et CORI [321] ont vu l'insuline diminuer de 28 pour 100 chez la souris et de 47 pour 100 chez le lapin la teneur du rein au sucre libre. Les auteurs supposent une diminution de la perméabilité de la membrane glomérulaire pour le glucose.

A propos du diabète, nous verrons l'insuline supprimer la glycosurie avant que la glycémie ait rejoint le seuil normal du glucose.

En résumé, l'insuline élèverait donc le seuil rénal du glucose, même chez le sujet normal.

CHABANIER [262] dénie cependant à l'insuline toute action sur le seuil rénal du glucose.

b. — Le sucre normal de l'urine. — Chez le sujet sain, l'excrétion du sucre normal de l'urine n'est pas modifiée par l'insuline (PAGE [1053], SEVRINGHAUS, HIRK et HEATH [1211]).

La teneur de l'urine en sucre normal semble d'ailleurs entièrement indépendante d'une glycémie inférieure au seuil rénal du glucose (BLATHERWICK, BELL et HILL [167]).

c. — Cas de la glycosurie phloridzique. — On admet, depuis ZUNZ, que la phloridzine, injectée à l'animal normal, produit une glycosurie due à l'abaissement du seuil rénal du glucose.

Sans préjuger de l'action de l'insuline sur le diabète sucré véritable, nous noterons ici son influence sur la glycosurie rénale provoquée par injection de phloridzine. Comme on peut s'y attendre, l'insuline, en abaissant la glycémie, diminue la glycosurie phloridzique : le taux horaire de l'excrétion de sucre tombe par exemple de 1,82 à 0,90 (NASH [1016]). Puis la glycosurie remonte et dépasse même temporairement son taux antérieur, comme si du sucre avait été mis en réserve au cours de l'action de l'insuline, puis brusquement libéré quand a cessé cette action. Toutes réserves étant faites sur l'interprétation qu'il lui donne, RINGER [1149] a confirmé cette diminution de la glycosurie phloridzique, sous l'action de l'insuline.

Pour COLWELL [311], la quantité de glucose dont diminue la glycosurie phloridzique sous l'influence de l'insuline, est de l'ordre de 0^{gr},10 à 0^{gr},20 par unité.

D'après SORDELLI, PICO et MAZOCCHI [1101 et 1228], la réduction de l'excrétion de sucre ne va pas jusqu'à la suppression complète de la glycosurie.

CORI [318 et 319] fait observer que la phloridzine ne fait pas perdre à l'animal le pouvoir glycorégulateur, puis sa glycémie, abaissée par l'insuline, se relève dans la suite, comme s'il n'était pas phloridziné.

CORI confirme la diminution de la glycosurie phloridzique sous l'action de l'insuline, mais à la différence d'autres auteurs, il ne voit point varier la valeur de l'excrétion azotée.

B. — L'excrétion azotée et minérale.

a. — L'excrétion urinaire azotée diminue sous l'action de l'insuline. La diminution porte aussi bien sur l'azote total, sur l'urée, sur la créatine (MACLEOD et ALLAN [905]) et la créatinine (KOUDEIAVTSEVA [704]). Ces faits sont interprétés en faveur d'une action d'épargne de l'insuline sur les matières protéiques. Toutefois, SOKHEY et ALLAN [1222], BLATHERWICK, BELL et HILL [167], H. LABBÉ [718] ont vu l'insuline augmenter l'excrétion azotée.

L'excrétion acide et ammoniacale est diminuée par l'insuline, du moins dans l'urine des nourrissons (VOLLMER [1318]).

b. — L'excrétion minérale est intéressante surtout si l'on considère l'élimination du phosphore inorganique.

HARROP et BENEDICT [555 et 556] ont vu, chez les sujets insulinés, le P^{20}_5 inorganique diminuer dans l'urine pendant l'action de l'insuline, puis augmenter dans la période suivante, comme si l'insuline avait provoqué la rétention par l'organisme d'une certaine quantité de phosphore inorganique, libéré quand l'insuline a cessé d'agir.

D'après SOKHEY et ALLAN [1222], l'excrétion urinaire des phosphates inorganiques est diminuée par l'insuline au point de la rendre indosable. Cette action dure environ 6 heures, puis l'élimination des phosphates inorganiques est augmentée avec maximum 9 à 12 heures après l'injection.

Des doses répétées d'insuline prolongent la période d'élimination réduite, mais, de toute façon, se produit la période de décharge phosphatique, même si l'animal est maintenu en hypoglycémie.

L'élimination compensatrice dépasse la réduction antérieure, si bien qu'au total, il y a plutôt augmentation de l'élimination des phosphates.

BLATHERWICK, BELL et HILL [167] ont observé des faits semblables.

L'élimination du NaCl est envisagée ci-dessous, à propos de la diurèse.

C. — La diurèse.

Cette question semble avoir été peu étudiée chez le sujet normal.

D'après COLLAZO et HÄNDEL [298], l'insuline dilue l'urine en même temps qu'elle concentre le sang, et inversement. Dans un premier temps, le jour de l'injection, la densité de l'urine diminue ainsi que sa teneur en NaCl. L'élimination d'eau reste constante ou tend à s'élever. Dans un second temps, les jours suivants, le phénomène est inversé : la chlorurie augmente, l'élimination d'eau diminue, l'urine se concentre.

Pour VILLA [1306 et 1307], l'insuline diminuerait la diurèse pour une période de 6 à 7 heures.

D'après HALDANE et KAY [546], l'élimination d'eau par l'urine du lapin insuliné serait normale, et l'animal éliminerait de l'eau dans la mesure où il boit.

2° — L'APPAREIL CIRCULATOIRE ET LA PRESSIION ARTÉRIELLE

Si l'on ne tient pas compte des effets vraiment trop peu spécifiques observés par OKA [1045], KLEMPERER et STRISOWER [692] semblent, les

premiers, avoir attiré l'attention sur une action cardio-vasculaire de l'insuline.

L'hypertension fréquente des diabétiques, l'hyperglycémie des hypertendus, la coexistence de l'hypotension et de l'hypoglycémie chez les Addisoniens, ont porté ces auteurs à observer la pression artérielle des sujets diabétiques ou normaux soumis à l'action de l'insuline.

Chez les hypertendus, sans sclérose rénale, la pression a baissé de 20 à 39 pour 100 (33 à 62 millimètres de mercure en valeur absolue). La chute est lente, progressive, atteint son minimum en 2 heures environ et ne remonte que plusieurs heures après.

Chez les sujets non hypertendus, la baisse de pression est insignifiante (5 à 15 millimètres de Hg). Elle est nulle chez les lapins, même quand l'hyperglycémie est profonde.

La chute de pression observée est trop tardive et trop prolongée pour être attribuée aux peptones qui accompagneraient l'insuline.

Confirmé par SAMMARTINO et LIOTTA [1175], ce phénomène a été étudié en détail par EDWARDS et PAGE [405], et par EDWARDS, PAGE et BROWN [406], sur des animaux anesthésiés à l'acide isoamyléthyl-barbiturique, sans effet sur la glycémie ni sur la pression, et avec des doses massives d'insuline (25 à 35 unités cliniques par kilogramme). Les résultats peuvent être ainsi résumés : la pression sanguine moyenne présente une diminution au cours des 2 premières heures qui suivent l'injection d'insuline. Il y a, dans certains cas, relèvement partiel ; dans d'autres cas, chute rapide. La sphygmomanométrie montre qu'il n'y a pas de variation primitive de la résistance périphérique. Le rythme cardiaque est accéléré.

Le tracé de la pression intraventriculaire indique nettement une diminution rapide de la capacité dynamique du cœur. L'analyse comparée des courbes de variation de volume du cœur, et des tracés obtenus par sondes intracardiaques, montre un léger allongement de la phase isométrique et une abréviation de la période de pression ascendante, ainsi que du temps d'éjection systolique, jusqu'à l'arrêt du cœur.

EDWARDS et PAGE [405] ont vu apparaître le pouls alterné de façon si intense que, dans certaines expériences, les battements alternés ne parvenaient pas à ouvrir les valvules.

L'étude de l'électrocardiogramme n'a montré à ces auteurs aucun changement notable de la conductivité du cœur. L'onde T, dans quelques cas, est diminuée d'amplitude, dissociée en ses composantes ou même complètement inversée. Cet abaissement ou cette inversion

de l'onde T, suivant la dose d'insuline, a été retrouvée par WITTGENSTEIN et MENDEL [1365].

KOGAN [695 et 698] a observé sur le cœur isolé, après addition d'insuline au liquide de perfusion, des phénomènes analogues à ceux rapportés par EDWARDS et PAGE [405].

CITRON [284] a vu l'addition d'insuline au liquide de perfusion du cœur isolé de grenouille diminuer son activité, diminuer la vigueur des contractions et prolonger l'intervalle atrioventriculaire. L'atropine ne s'oppose pas à cette action de l'insuline. L'auteur a trouvé ces phénomènes assez réguliers pour proposer une méthode de dosage de l'insuline par son action d'arrêt diastolique du cœur isolé de grenouille. Au contraire, COLLAZO et HÄNDEL [298], par perfusion du cœur de grenouille isolé, et après addition d'insuline purifiée au liquide de perfusion, n'ont observé aucune modification de l'activité du cœur.

Il est permis de se demander si les modifications de la pression, sous l'influence de l'insuline, sont uniquement d'origine cardiaque, et si la diminution de la capacité fonctionnelle du cœur en est seule responsable. Une action vasculaire périphérique a pu être envisagée. CAMPBELL et DUDLEY [244], faisant circuler de l'insuline dans des organes examinés sous l'objectif du microscope, n'ont pu observer de phénomènes vasomoteurs.

Par contre, REDISH [1134], suivant par capillaroscopie les phénomènes consécutifs à l'injection d'insuline, a constaté des modifications de l'aspect des capillaires, à la condition que l'injection soit faite intraveineuse : les capillaires s'élargissent peu après l'injection, le courant sanguin se ralentit. Cet aspect, qui aboutit en fait à une meilleure irrigation des tissus, se maintient un quart d'heure, puis au moment où les symptômes généraux d'hypoglycémie commencent à se manifester, les rameaux veineux s'élargissent, les rameaux artériels se rétrécissent. Le maximum de cet état, qui ne paraît pas spécifique, correspond au shock hypoglycémique (pâleur, sueurs froides).

DE JONGH et WOLFF [654], d'après qui l'insuline n'abaisse pas la pression sanguine, ont vu la tension intra-oculaire augmenter chez le lapin en convulsions hypoglycémiques ; cette propriété serait transmissible par le sérum.

Sans préjuger des conclusions pathogéniques qu'en tire l'auteur, nous rapporterons ici l'expérience de FREUND [468] : L'insuline, ajoutée au liquide de perfusion du foie isolé, contracterait les vaisseaux hépatiques, au point de réduire au $1/8$ de sa valeur normale le débit de la veine porte. Ce processus, qui permettrait un contact prolongé

du sang avec les cellules hépatiques, serait prouvé par ce fait que le nombre de gouttes écoulées par les vaisseaux efférents au cours de la perfusion passe de 40 gouttes à 15 gouttes par 15 secondes, si l'on ajoute 1 centimètre cube d'insuline américaine à 50 centimètres cubes du liquide de perfusion.

Par quel mécanisme l'insuline agit-elle ainsi sur l'appareil cardiovasculaire ? Certains auteurs, comme WEINBERGER et HOLZMANN [1326] et comme KOGAN [698], ont voulu voir là une action antagoniste entre insuline et adrénaline.

Plus simplement, on peut envisager avec CZEPAÏ et WEISS [346] l'action dépressive de l'insuline comme dépendant directement de son action hypoglycémiant. Le cœur fléchit par hypoglycémie. EDWARDS et PAGE [405], qui partagent cette opinion, l'appuient de l'expérience suivante : A l'animal insuliné hypotendu, dont le cœur fléchit, on injecte du glucose : la capacité fonctionnelle du cœur est rapidement relevée vers la normale.

L'accélération du rythme cardiaque, pour un certain abaissement de la glycémie, correspondrait néanmoins à la mise en jeu du sympathique (CANNON, MAC IVER et BLISS [245]).

Pour MASELLI [942], l'action hypotensive de l'insuline serait due aux impuretés du produit.

Nous mentionnerons seulement le fait, signalé par EHRMANN et JACOBY [409], d'hémorragies pulmonaires et cérébrales mortelles au cours du traitement du coma diabétique par de fortes doses d'insuline. L'intoxication acidotique, bien plus que l'insuline, paraît en être responsable.

3° — LE SYSTÈME NERVEUX

L'action de l'insuline sur le système nerveux semble moins que certaine.

SANTENOISE et TINEL [1182] ont cru voir, dans l'insuline, un excitant du vague.

Reprise et complétée par GARRELON et SANTENOISE [487], cette hypothèse s'appuierait sur les faits suivants : l'injection de faibles doses d'insuline serait suivie, au bout d'un temps variable, d'une augmentation du réflexe oculo-cardiaque, d'un ralentissement du pouls et de la respiration, avec arythmie, d'une augmentation de l'amplitude des contractions du cœur accompagnée de chute de la pression artérielle et, enfin, d'une exagération de la sensibilité au choc peptonique. Il s'agirait en somme d'une action hypervagotonique, par action

primitive et non secondaire à l'hypoglycémie, ou causée par les impuretés contenues dans l'insuline. En effet, les injections de glucose, qui relèvent la glycémie, n'influent pas sur l'effet vagotonique; l'addition d'albumine à l'insuline, loin d'augmenter cet effet, le retarde.

COLLAZO et DORREFF [295] ont vu, chez le chien à petit estomac de Pavlow, l'injection de 2 ou 3 unités d'insuline inhiber la sécrétion gastrique pendant 1 heure environ. Ils voient, dans ce fait, un appui pour l'hypothèse d'une action vagotonique de l'insuline.

Cette action vagotonique de l'insuline n'a pu être vérifiée par d'autres auteurs.

COLLAZO et HÄNDEL [298] l'avaient recherchée indirectement par l'effet que produirait, sur le cœur isolé ou l'œil énucléé de grenouille, l'adrénaline lancée dans la circulation par l'excitation du vague. Ils n'ont pu trouver aucune action sur l'œil de chien ou de lapin, ni sur l'œil isolé de la grenouille, ni aucun signe d'hyperadrénalinémie, traduisant une hypervagotonie.

POPPER [1113], mesurant le seuil de l'excitabilité du pneumogastrique par l'intensité minima nécessaire pour arrêter le cœur, n'a pas vu varier sa valeur en présence d'insuline introduite dans la circulation.

D'après BAUER [123], l'insuline ne modifie pas la réaction mydriatique du diabétique à l'adrénaline.

Ni M. LABBÉ [724], ni MASELLI [942] n'ont pu constater aucune action régulière de l'insuline sur le réflexe oculo-cardiaque.

POUR WINTER et SMITH [1359], l'insuline, non seulement n'excite pas, mais inhibe le système vague, du moins dans son action sur les muscles lisses de l'intestin. Les contractions de l'intestin isolé du lapin sont diminuées d'amplitude si le Ringer qui baigne l'organe est additionné d'insuline. Puissance contractile et tonus musculaire reviennent à la normale par addition de pilocarpine ou de pituitrine. En présence d'atropine, cet effet de l'insuline ne se produit pas. L'action ne porterait donc pas directement, sur le muscle, mais sur son innervation, par dépression du système vague.

A cette série assez confuse d'expériences, on peut opposer les travaux plus précis de CANNON, MAC IVER et BLISS [245] et ceux de ABE [7].

Le premier groupe d'auteurs [245] a étudié l'action de l'insuline sur des chats à cœur énérvé, à surrénales intactes ou l'une énérvée, l'autre extirpée, les animaux étant anesthésiés ou non à la chloralose. Pour une valeur critique de la glycémie, atteignant 0,110 à 0,070 pour 100 chez l'animal chloralosé; 0,080 à 0,070 pour 100, chez

l'animal non anesthésié, le cœur énérvé s'accélère. Si les surrénales ont été l'une enlevée, l'autre, énérvée, ou toutes deux extirpées, le phénomène ne se produit pas. L'injection de glucose fait cesser l'accélération cardiaque. La chute de glycémie, chez l'animal à surrénales intactes, devient moins brusque à mesure que le cœur s'accélère.

Les auteurs interprètent ces faits comme la preuve d'une action de l'insuline sur le sympathique, action qui excite la sécrétion surrénale et provoque ainsi l'accélération du cœur et la mobilisation du glycogène hépatique, moyen de défense contre l'hypoglycémie.

Les auteurs admettent aussi que l'excitation sympathique peut agir directement sur le foie pour libérer du sucre, sans qu'intervienne l'adrénaline.

ABE [7], après l'observation du diamètre pupillaire chez des animaux insulinés et sensibilisés à l'adrénaline par extirpation du ganglion cervical supérieur, conclut aussi à une excitation sympathique de la sécrétion surrénale par l'insuline ou plus exactement par l'hypoglycémie.

4° — LES GLANDES ENDOCRINES

Nous consacrerons un chapitre spécial à l'étude des interrelations du pancréas et des glandes endocrines. L'action éventuelle de l'insuline sur chacune d'elles sera envisagée à ce propos. Disons dès maintenant que, malgré l'abondance des travaux sur ce point, les faits démontrés sont peu nombreux. Sur aucune glande endocrine, l'insuline ne paraît avoir d'action spécifique et primitive.

5° — SÉCRÉTIONS DIGESTIVES

Nous avons vu plus haut que COLLAZO et DOBREFF [295] interprétaient comme une action vagotonique l'inhibition de la sécrétion gastrique par l'injection d'insuline, chez le chien à petit estomac de Pavlow. Ultérieurement [296], ces auteurs ont envisagé une influence directe sur les cellules sécrétrices. Le phénomène est trop précoce pour qu'on puisse le considérer comme une conséquence de l'hypoglycémie.

L'effet inhibiteur se manifeste pour l'injection de 2 à 3 unités physiologiques quelques heures après un repas, et peut alors être totale. Sa durée est de 1 heure et demie environ. Elle est nette sur la sécrétion abondante qui suit l'injection de sécrétine végétale, sur la sécrétion qui se produit après un repas de viande.

La sécrétion provoquée par la pilocarpine ou par l'excitation du pneumogastrique est également inhibée.

Dans un autre travail [297], les mêmes auteurs ont trouvé sur la sécrétion du suc pancréatique cette fois, une action non plus inhibitrice, mais accélératrice : l'écoulement du suc pancréatique recueilli par fistule duodénale, après 24 heures de jeûne, est augmenté dès les premières minutes qui suivent une injection d'insuline dans la saphène du chien.

D'autre part, PÉNAU et SIMONNET [1079] n'ont trouvé à l'insuline pancréatique purifiée aucune activité sur la sécrétion pancréatique. Par contre, une substance préparée à partir de la muqueuse duodénale s'est montrée active à la fois sur la glycémie à la façon de l'insuline et sur la sécrétion pancréatique à la façon de la sécrétine.

D'accord avec BRUSH [218], DOBREFF [297 et 374] a vu l'insuline augmenter la sécrétion biliaire. D'après DOBREFF, l'action cholagogue de l'insuline commence 15 minutes environ après l'injection, atteint son maximum en 30 à 60 minutes, et s'épuise au bout de 2 heures environ.

Enfin, BULATAO et CARLSON [226] ont vu l'insuline augmenter chez le chien l'intensité des contractions gastriques de la faim, quand la glycémie atteint 0,07 pour 100 environ. Cet effet est d'ailleurs secondaire, dû à l'hypoglycémie et non spécifique de l'insuline.

6° — FONCTIONS DE REPRODUCTION

a. — Ovulation. — RIDDLE [1146] a provoqué, chez le pigeon, la suppression successive de la plupart des ovulations par une administration répétée d'insuline maintenant l'animal en hypoglycémie prolongée.

CARRASCO FORMIGUERA [455] a observé la réapparition des règles chez la femme diabétique aménorrhéique et traitée par l'insuline, sans qu'on puisse bien affirmer qu'il s'agisse d'une action spécifique et non pas d'une simple amélioration de l'état général.

b. — Sécrétion lactée. — GIUSTI et RIETTI [510] expérimentant sur des chèvres, et NITZESCU et NICOLAU [1027], expérimentant sur des brebis, ont vu la quantité de lait diminuer le lendemain de l'injection d'insuline.

La teneur du lait en lactose est diminuée sous l'action de l'insuline et cette diminution persiste le lendemain; mais sa valeur n'est

pas en rapport avec la chute de glycémie. Pour des hypoglycémies atteignant 0,02 pour 100, la diminution de la teneur en lactose est en moyenne de 0,6 pour 100.

La richesse du lait en graisse augmente légèrement, ainsi que sa teneur en phosphates inorganiques.

Les autres composants du lait ne subissent pas de modification appréciable.

IV. — ACTION DE L'INSULINE SUR L'ORGANISME DIABÉTIQUE

Passant en revue, au cours des précédents paragraphes, les différentes fonctions sur lesquelles l'insuline porte son action, nous avons eu l'occasion de noter son effet sur plusieurs de ces fonctions, considérées chez le diabétique. Nous nous proposerons ici de grouper ces observations et d'envisager, dans leur ensemble, les réactions de l'organisme diabétique à l'insuline. Malgré d'inévitables redites, ce paragraphe nous a semblé nécessaire pour permettre au lecteur de se documenter facilement.

A vrai dire, c'est par son effet sur le diabète que l'insuline a été caractérisée lors de sa découverte. COLLIP ne l'a essayée sur le lapin normal que plusieurs mois après les premiers résultats obtenus sur le chien rendu diabétique par extirpation totale du pancréas.

Dès décembre 1921, BANTING, BEST et MACLEOD [109] présentaient, à la Société Américaine de Physiologie, les observations de 10 chiens dépancréatés traités par leur extrait de pancréas dégénérés : La glycosurie avait diminué ou disparu, la glycémie avait baissé. L'animal pouvait même ingérer une certaine quantité de glucose sans présenter de glycosurie. L'état général s'était amélioré.

Un peu plus tard, BANTING [103 et 108] réussit à maintenir en vie un chien dépancréaté pendant 70 jours et commença l'application de l'insuline au traitement du diabète humain.

Sont notés aussi bien chez l'homme diabétique que chez le chien dépancréaté : l'abaissement de la glycémie, la disparition de la glycosurie et de l'acétonurie, l'augmentation de l'utilisation des hydrates de carbone, l'amélioration de l'état général (BANTING [103]), l'élévation du quotient respiratoire (MACLEOD, BANTING [906]).

Comme l'a prouvé BLISS [169] avec le chien dépancréaté, l'effet particulièrement frappant de l'insuline dans le coma diabétique ne

vaut cependant que si le produit n'est pas administré trop tard, quand se sont établies des lésions secondaires inaccessibles à l'action de l'insuline.

Abordant maintenant l'exposé plus détaillé de l'action de l'insuline sur l'organisme diabétique, nous considérerons d'une part, l'étude analytique des éléments sur lesquels l'insuline exerce son action; d'autre part, ses effets sur le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéiques.

Au cours de cet exposé seront présentées, à la fois, les observations cliniques sur l'homme diabétique, et les observations expérimentales sur le chien dépancréaté.

Surtout après les travaux d'ALLEN [32 à 45], on peut assimiler en effet ces deux groupes de faits les uns aux autres, quitte à signaler en leur place les points controversés.

Nous ne ferons que mentionner la valeur confirmative des expériences de SIMONNET [1219] et de BUROW [233] sur les grenouilles dépancréatées et traitées par l'insuline.

1° — ÉTUDE ANALYTIQUE DES ÉLÉMENTS DU SYNDROME DIABÉTIQUE ET ACTION DE L'INSULINE SUR CHACUN D'EUX

A. — *Hyperglycémie et glycosurie.*

a. — A l'unanimité de tous les observateurs, l'insuline abaisse l'*hyperglycémie* diabétique, comme toutes les hyperglycémies (Voir p. 259).

On peut appliquer au cas du diabète tout ce qui a été dit à propos des autres glycémies. Toutefois, l'hyperglycémie diabétique semble particulièrement réceptive à l'action de l'insuline. La glycémie commence à baisser 2 à 4 heures après la piqûre. L'action dure environ 8 heures (BLUM et SCHWAB [179]). Elle est plus tardive et plus durable chez le chien diabétique que chez le chien normal (PÉNAU et SIMONNET [1080]). Pour LYMAN, NICHOLLS et MAC CANN [875] au contraire, qui l'ont étudiée chez le diabétique humain, la glycémie tombe plus vite et se relève plus vite que chez le sujet normal.

Pour des doses excessives, la chute peut aller jusqu'à l'hypoglycémie, et l'on se trouvera ramené au cas envisagé lors de l'action sur la glycémie normale, avec cette particularité cependant que la pauvreté du diabétique en réserves hydrocarbonées rendra très vite possible l'apparition des symptômes hypoglycémiques.

L'insuline, à dose suffisante, diminue, ou supprime l'hyperglycémie et la glycosurie alimentaires.

Les effets de l'insuline sur la glycémie et la glycosurie diabétiques sont plus variables que son action sur la glycémie normale : le degré de gravité du diabète considéré entre naturellement en ligne de compte et, même en médecine expérimentale, l'animal dépancréaté ne réagit pas absolument de même suivant que son diabète est récent ou qu'il date de quelques jours déjà.

Malgré cette absence d'uniformité, il semble que la dose employée influe à la fois sur la durée et sur la profondeur de la chute de glycémie (JOHN [650]).

Nous ne nous étendrons pas davantage ici au sujet de l'action de l'insuline sur la glycémie diabétique, ce sujet ayant été traité déjà à propos des hyperglycémies (Voir p. 259).

D'après ACHARD [10], peuvent seuls servir à établir la puissance d'une insuline, les animaux ayant subi l'ablation totale du pancréas, provoquant un diabète fixe, à début soudain, à glycosurie continue et marquée, à évolution consomptive et modifiable seulement de façon passagère par l'insuline.

b. — L'action de l'insuline sur la *glycosurie* diabétique suit son action sur l'hyperglycémie. Tous les diabétiques deviennent aglycosuriques s'ils reçoivent assez d'insuline (OLMSTED et KAHN [1047]).

D'après ACHARD [10], on n'obtient l'aglycosurie complète ni chez le chien complètement dépancréaté, ni chez les malades atteints d'un diabète grave.

Bien entendu, il ne s'agit pas ici des glycosuries par abaissement du seuil du glucose comme celle du diabète rénal en clinique ou du diabète phloridzique en médecine expérimentale, mais de la véritable glycosurie diabétique. Dans le cas du diabète rénal, on voit même la courbe du seuil d'excrétion se séparer nettement de la courbe de la glycémie (CHABANIER [262]).

A condition de s'assurer du fonctionnement normal du rein, on a pu baser, sur l'observation de la glycosurie, l'évaluation de l'équivalence en glucose des doses d'insuline administrées aux diabétiques, ainsi que nous le verrons plus loin.

B. — Lipémie et cholestérinémie.

La lipémie, qui existait dans 5 cas de diabète signalés par BANTING, CAMPBELL, FLETCHER [111], disparut sous l'action de l'insuline.

D'après MACLEOD [903], l'insuline diminue la teneur du sang en acides gras.

JOSLIN, GRAY et ROOT [659], DAVIES, LAMBIE, LYON, MEAKINS et ROBSON [349], PETREN et BLIX [1088], HARTMANN [557] présentent les observations analogues.

D'après FONSECA [454], l'action de l'insuline sur la lipémie se manifeste 4 heures après l'injection. ROWE [1165] a vu la lipémie d'un malade résister à l'insuline.

L'hypercholestérolémie diabétique (LABBÉ et HEITZ [727]) est ramenée à la normale par l'insuline (LABBÉ et TAMALET [730]). L'insuline abaisse la cholestérolémie de l'homme normal ou du chien dépancréaté (NITZESCU, POPESCU-INOTESTI et CADARIU [1031]).

C. — Acétonémie. Acétonurie. Acidose.

L'insuline abaisse ou supprime l'acétonurie du chien dépancréaté, constatent BANTING, BEST, COLLIP, HEPBURN, MACLEOD et NOBLE [104], dans leur première communication d'ensemble.

Cette amélioration ne porte pas seulement sur l'acétonurie et l'acétonémie qu'elle traduit, mais sur tous les éléments du syndrome acidotique.

L'acide β -oxybutyrique diminue ou disparaît du sang et des urines (FONSECA [454]).

POUR DESGREZ, BIERRY et RATHERY [359], il y a souvent dissociation entre l'action sur les corps cétoniques (acétone, acide acétylacétique), et l'action sur les corps cétoènes (acide β -oxybutyrique). Dans les formes graves du diabète, l'insuline ne parvient que très exceptionnellement à faire disparaître l'excrétion d'acide β -oxybutyrique [364].

La réserve alcaline du plasma remonte à la normale. BLUM, CARLIER et SCHWAB [177] ont vu sa valeur, dosée par la méthode de Van Slyke, quadrupler chez un diabétique sous l'influence de l'insuline.

DAVIES, LAMBIE, LYON, MEAKINS et ROBSON [349], BOOCK, FIELD et ADAIR [185], MALEOLATI [922] ont publié des observations détaillées montrant cette élévation de la réserve alcaline vers la normale.

Le pH remonte également à la normale (CULLEN et JONAS [342], BOOCK, FIELD et ADAIR [185]. PONTICACCIA et LUCCHINI [1111]).

GIGON [502] fait remarquer que l'élévation du pH vers l'alcalose favorise la mise en réserve du glycogène.

L'action de l'insuline ne se limite pas à l'acidose diabétique : elle porte aussi bien sur les autres acidoses (traumatique, toxique) et par-

ticulièrement sur l'acidose par inanition chez le sujet non diabétique (HERZBERG [607], THANNHAUSER et METZGER [1261]).

Chez le diabétique, l'action anticétogène de l'insuline dure à peu près aussi longtemps que son action hypoglycémiante, soit 8 à 10 heures (KILIAN [683]). Cependant, pour beaucoup d'auteurs, cette action anticétogène précéderait le retour de la glycémie à la normale et se prolongerait, alors que la glycémie a déjà commencé à s'élever de nouveau.

Dans un cas rapporté par ACHARD [10], l'acétone aurait disparu 1 heure après injection de 90 unités d'insuline, la glycémie restant à ce moment à 4^{gr},20 par litre.

Dans un autre cas, 8 unités font disparaître l'acétone en 2 heures la glycémie se maintenant à 4^{gr},17 par litre.

D'après GIGON [502], l'excrétion d'acétone par l'urine cesse plus tôt que l'excrétion par le poumon, ce qui tiendrait à ce que l'urine redevient alcaline avant le sang.

WIDAL, ABRAMI, WEIL et LAUDAT [1334] ont attiré l'attention sur le fait que la chute de la glycosurie et celle de l'acétonurie peuvent ne pas être synchrones. Dans certaines observations, on voit la baisse de l'acétonurie précéder de plusieurs jours, au cours d'un traitement par l'insuline, la chute de la glycosurie.

De même, quand on suspend le traitement, la glycosurie remonte plus vite que l'acétonurie, à régime égal.

Parfois même, l'insuline agit exclusivement sur l'acétonurie, le taux de la glycosurie ne cédant qu'à un accroissement de la dose d'insuline.

D'après M. LABBÉ [725], ces derniers faits seraient exceptionnels, et même à petite dose, l'insuline agirait pratiquement toujours sur la glycosurie, qui diminue nettement, même pour 5 unités cliniques.

D. — Glycogène hépatique et musculaire.

L'insuline permet à l'animal diabétique de reconstituer ses réserves hépatiques en glycogène (BANTING, BEST, COLLIP [104]). De 0 à 1 pour 100, le glycogène hépatique s'élève à 5' et même 20 pour 100. La graisse hépatique est diminuée en même temps (de 12-14 elle tombe à 4-7 pour 100) (MACLEOD [896]).

La teneur en glycogène du myocarde diminue et revient à une valeur normale.

BURGESS, CAMPBELL, PAYNE et POULTON [228] ont rapporté la curieuse observation suivante: Une diabétique reçut, par erreur, 100 unités

d'insuline au lieu de 10, sa dose habituelle. L'erreur fut reconnue immédiatement et la malade prit aussitôt 100 grammes de pain et 75 grammes de sucre. Elle ne présenta pas d'accidents hypoglycémiques et le taux du sucre sanguin ne tomba que de 0,28 à 0,24 pour 100. Le troisième jour, sa glycosurie, nulle depuis le traitement à l'insuline, atteignit 182 grammes, comme si l'insuline avait provoqué la mise en réserve du sucre administré, avec libération tardive, quand l'insuline eut épuisé son effet.

E. — Quotient respiratoire et métabolisme basal.

Avant même la découverte de l'insuline, plusieurs auteurs, et parmi les plus récents. GARDIN [486] en France, GIBBS et MURLIN [497 et 498] en Amérique, avaient observé, sous l'influence de leurs extraits pancréatiques, une élévation du quotient respiratoire chez les malades diabétiques ou les chiens dépancrétés.

BANTING [103 et 108] et ses collaborateurs essayant, à leur tour, l'action de leur extrait sur le quotient respiratoire du chien dépancrété, virent ce rapport s'élever par administration de sucre beaucoup plus chez l'animal traité par l'insuline que chez l'animal non traité. L'élévation du quotient respiratoire, même à jeun, a été confirmée par les travaux ultérieurs des mêmes auteurs (BANTING [111]) et par tous ceux qui l'ont recherchée (FITZ, MURPHY et GRANT [451], RABINOVITCH [1122], FEYERTAG [436 et 437], WILDER et KITCHEN [1343], BURGESS, CAMPBELL, OSMAN, PAYNE et POULTON [228], LAWN et WOLFF [777], etc.).

De 0,65 — 0,70, on voit le quotient respiratoire, même à jeun, monter à 0,80 — 0,85 — 0,89 (MACLEOD [903]) et même 0,945, 30 minutes après l'injection (LYMANN, NICHOLLS et MAC CANN [875]).

WILDER et KITCHEN [1343] ont vu le quotient respiratoire s'élever chez les diabétiques insulinés après administration non seulement de glucose, mais de d- fructose, de d- galactose et de d- mannose.

En France, CHABANIER [262] et surtout GUY LAROCHE, DAUPTAIN et TACQUET [766 à 768] ont insisté sur les modalités de cette élévation : tantôt le quotient respiratoire présente une augmentation progressive, tantôt une chute primitive suivie d'une élévation secondaire. D'après les auteurs, cette chute primitive, observée parfois chez des sujets à jeun, est constante après ingestion de glucose.

CHABANIER [262] a régulièrement observé une augmentation de l'excrétion de CO_2 après l'insuline.

D'après ACHARD [10], l'introduction de glucose dans l'organisme pendant la phase d'action de l'insuline, n'augmente pas beaucoup les combustions mesurées par l'excrétion du CO^2 .

D'après POGGIO [1108] et d'après BORNSTEIN et HOLM [201], l'insuline serait sans influence notable sur les échanges respiratoires du diabétique.

L'action de l'insuline sur le métabolisme basal semble bien douteuse. Aussi bien les auteurs qui soutiennent l'élévation du métabolisme basal dans le diabète que ceux qui la nient s'accordent pour ne trouver aucun changement notable sous l'influence de l'insuline (FEYERTAG [436 et 437], HÉDON [593]).

Ce dernier auteur semble toutefois revenir sur son opinion primitive: une communication ultérieure [590] annonce que l'insuline, par un traitement prolongé associé à une alimentation convenable, est parfaitement capable de ramener à leur niveau normal les échanges du chien totalement dépancréaté: quand on ajoute au régime des hydrates de carbone et du lait, l'état de nutrition de l'animal redevient normal à tous égards. En particulier, les valeurs de la dépense de fond (métabolisme basal) rentrent dans leurs limites normales.

Comme nous l'avons indiqué déjà à propos de l'action de l'insuline chez le sujet normal, le métabolisme total peut être abaissé, et ce fait semble en rapport avec la dose injectée (LAWN et WOLFF [777]).

F. — Disparition du sucre au niveau des muscles diabétiques.

FRANK, NOTHMANN et WAGNER [466], d'une part, BURN et DALE [231], d'autre part, ont retrouvé chez les animaux dépancrétés ce qu'ils avaient constaté chez les animaux normaux, et par les mêmes méthodes (Voir p. 286) à savoir, une disparition plus rapide du glucose sanguin au niveau des muscles sous l'influence de l'injection intra-artérielle d'insuline.

LAWRENCE [778] a vu également l'insuline augmenter la différence entre le sang artériel et le sang veineux chez le diabétique, prouvant son action accélératrice sur la glycolyse tissulaire. De même FABER [426].

D'après CHAMBON [274], cette action sur les muscles squelettiques perfusés avec une solution sucrée et insulinée est moins nette chez l'animal dépancréaté que chez l'animal normal.

Seuls, MAURIAC et AUBERTIN [953] n'ont pas vu l'insuline augmenter

ou rétablir la différence entre le sucre du sang artériel et le sucre du sang veineux. Rappelons que BURN et DALE [231] avaient pu s'assurer que les muscles d'animaux diabétiques (myocarde ou muscles squelettiques) consommaient du sucre de façon très appréciable, même en dehors de l'administration d'insuline.

G. — Excrétion azotée.

D'après tous ceux qui l'ont recherchée, l'excrétion azotée du diabétique est diminuée sous l'action de l'insuline. L'équilibre azoté se rétablit de façon très précoce (FITZ, MURPHY et GRANT [451], OLMSTED et KAHN [1047] (Voir aussi GELERA [492] dont nous n'avons pu consulter le texte original).

H. — Excrétion phosphatée.

Le chien dépancréaté élimine deux fois plus de phosphates inorganiques que le chien normal. Administrée en même temps que du glucose, l'insuline diminue à l'extrême l'élimination des phosphates inorganiques, qui remonte ensuite au taux normal (SOKHEY et ALLAN [1222]).

I. — État général.

En même temps que disparaissent les grands symptômes du diabète, l'état général et l'aspect du sujet diabétique ou de l'animal dépancréaté s'améliorent jusqu'à redevenir normaux (BANTING [111], THIROLOIX [1271]), surtout si le régime permis est assez abondant (CHABANIER [262 et 264], HÉDON [590]).

2° — EFFET DE L'ADMINISTRATION D'INSULINE SUR LE MÉTABOLISME DU DIABÉTIQUE

A. — Hydrates de carbone.

L'action de l'insuline sur le métabolisme hydrocarboné n'est pas douteuse. Quel qu'en soit le mécanisme, l'utilisation des hydrates de carbone est améliorée. L'augmentation de la tolérance hydrocarbonée, l'élévation du quotient respiratoire, l'enrichissement du foie en glycogène font la preuve indiscutable de cette amélioration. Pour des doses convenables, l'insuline ramène à la normale le métabolisme hydrocarboné.

Il convient de rappeler ici un point d'une importance pratique considérable, à savoir l'équivalence des doses d'insuline, évaluées en « unités », et des quantités d'hydrates de carbone, évaluées en glucose, dont elles permettent la tolérance.

Une unité clinique d'insuline permet d'utiliser, en chiffres ronds, 2^{gr},50 d'hydrates de carbone dans le cas de diabète léger, 1 gramme environ seulement dans le cas de diabète grave.

Ces différences d'évaluation s'expliquent facilement par la variété clinique des cas envisagés et par l'ignorance où l'on se trouve de l'atteinte plus ou moins profonde de la fonction insulaire du sujet et la part qui revient à son insuline endogène dans la tolérance de observée.

Plus exacts sont les renseignements donnés par la même étude chez le chien totalement dépancréaté.

Toute cette question a été traitée en détail au cours de l'exposé analytique des effets de l'insuline. Elle sera envisagée à nouveau à propos de son emploi clinique. Nous ne ferons ici que la mentionner.

Un dernier point reste à considérer : l'augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone produite par l'insuline est-elle durable ? En un mot, l'insuline permet-elle une certaine restauration de la fonction pancréatique ? On peut concevoir en effet que chez l'homme diabétique ou chez le chien partiellement dépancréaté, mais rendu diabétique par surmenage de son moignon pancréatique, une administration suffisamment prolongée d'insuline, en permettant au tissu insulaire subsistant de ne pas s'épuiser par surmenage, lui donne la faculté de se reconstituer physiologiquement et même de s'étendre anatomiquement.

Les partisans d'une action homostimulatrice de l'opothérapie se sont également demandé si l'insuline n'était pas capable, par homostimulation, de restaurer le tissu insulaire.

Cette question, d'un intérêt thérapeutique considérable, sera surtout exposée à propos du traitement du diabète par l'insuline. Qu'il nous suffise de dire ici combien les résultats sont encore incertains, même dans les cas à priori les plus favorables de diabète récent chez des sujets jeunes (Voir p. 348).

B. — Graisses.

Le métabolisme des corps gras, profondément altéré chez les diabétiques, est nettement amélioré par l'insuline. L'acétonémie diminue

très vite ou même disparaît sous l'influence du traitement par l'insuline, dont c'est souvent le premier effet. Il en est de même pour l'ensemble du syndrome acidose. L'acidose étant rapportée à une combustion incomplète de la chaîne des acides gras, l'insuline paraît agir en facilitant et en complétant cette combustion.

Pour la plupart des auteurs, cette action tient à l'utilisation meilleure des hydrates de carbone, les graisses « brûlant au feu des hydrates de carbone » suivant l'image maintenant classique. Telle est l'opinion de MACLEOD [804].

Les rapports de l'acidose avec la glycémie ont été spécialement envisagés par AMBARD, CHABANIER et leurs collaborateurs [257, 258, 259].

D'après AMBARD, l'hyperglycémie des diabétiques représente pour eux le mécanisme compensateur de la diminution du pouvoir de consommer le glucose. Si la quantité de glucose utilisable est inférieure à la quantité nécessaire pour que les acides gras soient brûlés complètement, l'acidose apparaît. Cette quantité minima de sucre, représentée par un taux glycémique au-dessous duquel, pour un régime déterminé, apparaît l'acétone, est la glycémie critique.

Chez l'homme normal, l'acétonurie apparaît pour un régime trop chargé en graisses par rapport à sa teneur en hydrates de carbone. Chez l'homme à jeun, elle apparaît quand la glycémie s'est assez abaissée pour dépasser le taux critique d'une valeur moyenne de 0^{gr},90 de glucose par litre.

Nous avons vu que, d'après COLLIP [303], le lapin hypoglycémique devient acétonurique, le taux du sucre sanguin étant tombé au-dessous de sa valeur « critique ».

Chez le diabétique, qui utilise mal le glucose, une glycémie élevée est nécessaire pour éviter l'acidose. Le diabète est caractérisé par la valeur élevée de la « glycémie critique ».

D'après CHABANIER [263, 266 et 271], l'action de l'insuline dans l'acidose consisterait justement dans l'abaissement de la glycémie critique, permettant au sucre sanguin de brûler complètement les graisses et supprimant ainsi la formation des corps cétoniques et cétoniques.

Si séduisante que soit cette hypothèse, elle n'est pas unanimement admise et M. LABBÉ [722 et 725] estime que « l'action de l'insuline, qui s'exerce avec plus d'efficacité sur l'acidose que sur la glycosurie », lui donne « une nouvelle raison de penser que l'acidose diabétique est indépendante du trouble du métabolisme hydrocarboné ».

Se basant sur des considérations tout à fait différentes, LOMBROSO [860] estime également que l'insuline peut exercer, du moins au niveau du foie, une action sur les graisses tout à fait indépendante de celle qu'elle exerce sur le glucose.

C. — *Matières protéiques.*

L'insuline diminue l'élimination azotée du diabétique, ce qui traduit une moindre désassimilation des protéines endogènes. En favorisant l'utilisation des hydrates de carbone et en évitant ainsi à l'organisme d'avoir à en produire avec excès aux dépens des matières protéiques alimentaires ou de ses propres albumines, l'insuline joue un rôle d'épargne vis-à-vis des substances protéiques.

Non seulement, il n'y a plus perte d'azote, mais il peut y avoir fixation, le bilan d'azote passant de la négative à la positive (FITZ, MURPHY et GRANT [451]). Voir aussi GELERA [492].

Comme pour les graisses, le fait que l'amélioration du métabolisme azoté serait secondaire à l'amélioration du métabolisme hydrocarboné a été discuté, et M. LABBÉ [24 et 722], en particulier, se montre partisan d'une action autonome de l'insuline, qui agirait séparément sur chacun des 3 groupes de substances albuminoïdes, grasses et hydrocarbonées, à la façon d'une hormone complexe.

Il est curieux d'opposer cette action d'épargne que joue l'insuline sur le métabolisme azoté du diabétique à l'action inverse qu'elle paraît jouer chez le sujet normal. H. LABBÉ [718] a montré, nous l'avons vu, qu'un chien normal soumis à l'insuline présentait une désassimilation protéique assez intense pour le conduire parfois à la mort.

Ces effets apparemment inverses chez le sujet normal et chez le sujet diabétique sont comparables à ceux qu'on observe vis-à-vis du glycogène : l'insuline semble favoriser la formation de glycogène chez le diabétique et vider de son glycogène le foie normal.

3° LA SURVIE DU CHIEN TOTALEMENT DÉPANCRÉATÉ ET TRAITÉ PAR L'INSULINE

Pour résumer d'un mot l'action de l'insuline sur l'organisme diabétique, on peut dire qu'elle fait du sujet diabétique un sujet normal, à deux conditions toutefois :

1° le traitement ne doit pas commencer trop tard, quand des lésions organiques secondaires se sont déjà installées ;

2° le régime alimentaire doit être convenablement réglé; il doit comprendre, en particulier, une assez grande abondance d'hydrates de carbone (E. et L. HÉDON [590], PÉNAU et SIMONNET [1081]).

Ceci posé, on peut se demander si, grâce à l'insuline, il n'est pas possible de maintenir en vie, pendant des années, un animal dépancréaté. Ce fait prouverait de façon évidente que l'insuline constitue, ou du moins contient le principe essentiel de la sécrétion interne du pancréas.

Une telle démonstration aurait la valeur d'une expérience cruciale. Elle prouverait, en outre, que l'insuline utilisée n'est pas accompagnée de substances toxiques capables de provoquer des troubles par administration prolongée.

Les premiers chiens dépancréatés et traités par l'insuline furent sacrifiés pour étude du foie et vérification de l'absence de pancréas.

FISHER [445] put maintenir en vie et en bon état, jusqu'à 3 et même 8 mois, des chiens totalement dépancréatés et traités par l'insuline.

Cependant, malgré l'emploi d'insuline, malgré la disparition de la glycosurie et de l'hyperglycémie, ces chiens ont fini par mourir. Les animaux qui survécurent le plus longtemps présentaient une régénération partielle du tissu pancréatique à partir du moignon duodénal du canal de Wirsung [446]. L'autopsie montra une dégénérescence hépatique marquée et une sclérose artérielle prononcée, attribuables peut-être aux impuretés qui accompagnent l'insuline. FISHER conclut en supposant que l'insuline ne représente probablement qu'une partie de la sécrétion interne du pancréas, dont la totalité est nécessaire à la survie de l'animal.

Des faits analogues ont été observés par ALLAN, BOWIE, MACLEOD et ROBINSON [30]: Des chiens complètement dépancréatés, et maintenus en vie par un traitement prolongé à l'insuline, morts spontanément ou sacrifiés en vue d'autopsie, présentent des lésions hépatiques constantes.

L'insuline, qui a fait disparaître l'adipose du foie diabétique dès les premiers jours du traitement, semble produire ultérieurement une dégénérescence des cellules du centre du lobule, tandis que les cellules de la périphérie du lobule se chargent de graisse. On trouve jusqu'à 39,5 pour 100 de graisse dans le foie.

De telles lésions n'ayant pas été constatées dans le foie de malades longtemps traités à l'insuline, l'auteur suppose que la portion de pancréas qui subsiste joue un rôle dans le métabolisme des graisses.

On peut rapprocher cette hypothèse de celle de LOMBROSO (Voir p. 62).

A l'appui d'une régénération possible des cellules insulaires du pancréas diabétique sous l'influence du traitement par l'insuline, nous rapporterons les faits observés par COPP et BARCLAY [317] : Des chiens ayant subi l'extirpation subtotale du pancréas furent rendus diabétiques en surmenant ce tissu diminué par un régime hydrocarboné excessif. Quand la glycosurie fut nettement déclenchée, une biopsie permit de constater la dégénérescence hydropique des cellules insulaires β . Puis l'animal fut mis en traitement par l'insuline et maintenu aglycosurique. Au bout d'un certain temps, un nouveau prélèvement du tissu pancréatique montra une régénération très nette des cellules précédemment lésées.

En France, HÉDON [587] a présenté en avril 1924, un chien dépancréaté depuis janvier 1924, traité par l'insuline et soumis à un régime alimentaire mixte additionné de ferments pancréatiques. Cet animal, non seulement n'avait pas maigri, mais vigoureux et bien musclé, il dépassait son poids initial. Présenté à nouveau en mai 1924 [590], cet animal était parfaitement normal à tous égards, surtout depuis que le régime avait été enrichi en hydrates de carbone.

Sans doute faut-il tenir compte de facteurs individuels pour expliquer la différence de réaction entre les animaux de FISHER et d'ALLAN, et ceux des auteurs français : MAURIAC et AUBERTIN [949] ont vu deux chiens dépancréatés se conduire très différemment vis-à-vis de l'insuline, tant par l'allure de leur glycosurie que par leur état général.

Enfin, SIMONNET conserve en excellent état une chienne dépancréatée il y a plus de 15 mois et traitée par l'insuline, depuis le lendemain de l'intervention. Présenté en juin 1924, à l'Académie des Sciences [1081], cet animal répond, dans le temps, à peu près identiquement à une même dose d'insuline, toutes choses égales par ailleurs.

La dose d'insuline nécessaire pour maintenir l'animal en état d'équilibre alimentaire avec un régime riche en hydrates de carbone atteint une unité physiologique par kilogramme. On peut la réduire de moitié pour un régime exclusivement carné.

V. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES VÉGÉTAUX

ELLIS et EYSTERS [413] ont eu l'idée de rechercher si l'insuline manifestait quelque action sur la croissance des végétaux. Dans un pre-

mier essai sur des pousses de maïs, l'insuline ou la glyckokinin avaient, soit retardé, soit accéléré la croissance, suivant la dose.

Reprenant la question, ELLIS [412] essaya de dissocier plusieurs principes dans une « glykokinin » préparée suivant la méthode de COLLIP. En dialysant la solution à travers un tube de celloïdine, deux fractions ont été obtenues, et essayées sur des pousses de maïs. Le liquide non dialysé accélère la croissance, le dialysat la retarde, et les pousses, sous son influence, exsudent un liquide brun, riche en sucre. Après cette exsudation, les feuilles se fanent et meurent. Leur examen montre des troubles de la mise en réserve de l'amidon.

Des résultats du même ordre, mais moins nets, ont été obtenus avec des dialysats d'insuline pancréatique.

VI. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES MICRO-ORGANISMES

Poursuivant l'étude des effets de l'insuline sur les êtres vivants, allant des êtres les plus complexes aux êtres les plus simples, nous dirons ici quelques mots des résultats observés sur les éléments cellulaires, cultures de tissus, de levûres ou de microbes.

a. — Cultures de tissus. — En cultivant les fibroblastes par la méthode de Carrel, et en ajoutant de l'insuline à ces cultures, GEX et THALHIMER [494] ont observé une disparition plus rapide du glucose du milieu dans les cultures additionnées d'insuline que dans les cultures témoins. En outre, les cultures additionnées d'insuline s'accroissaient davantage que les témoins.

b. — Levûres. — De l'avis de tous les auteurs qui l'ont recherchée, l'action de l'insuline sur la destruction du glucose par la levûre de bière s'est toujours montrée nulle (LAUFBERGER [770], HEYMANS et MATTON [613], SAMMARTINO [1173], DUCCESCHI [391], VIALE [1305], TRAVELL et BEHRE [1286], FÜRTH [479]). D'après ce dernier auteur, l'insuline est inactive également sur la formation de glycogène et de gomme de levûre par le *Saccharomyces Cerevisiae*.

c. — Microbes. — Par contre, suivant NOYES et ESTILL [1040], l'insuline augmenterait d'environ 25 pour 100 l'acidité totale d'une fermentation de glucose par le *Lactobacillus bulgaricus*.

Enfin, MAC GUIRE et FALK [887] n'ont observé aucun effet de l'insuline sur la rapidité de destruction du glucose par une culture de *Colibacille*.

VII. — ACTION DE L'INSULINE SUR LES FERMENTS

D'après SAMMARTINO [1171] et d'après DUCCESCHI [391], l'insuline est sans action sur la zymase retirée de la levûre de bière ; et SAMMARTINO [1173] ajoute que les actions diastasiques ou catalytiques trouvées par certains auteurs dans l'insuline sont dues à des impuretés de préparation.

BÉNÉDICT [132] parle bien d'une action accélératrice de l'insuline sur l'hydrolyse de l'amidon par la diastase, mais il avoue que ses résultats demandent confirmation.

ENSELME [419] a recherché les effets de l'insuline sur les différents ferments retirés du sang et intéressant les hydrates de carbone : elle exagérerait nettement l'action du ferment maltolytique, de façon variable celle du ferment glycolytique et n'exercerait aucune modification sur les ferments qui hydrolysent la dextrine et le glycogène.

VIII. — ACTION DE L'INSULINE IN VITRO

L'expérimentation de l'insuline in vitro a été mise en œuvre par beaucoup de chercheurs dans le but de préciser son mode d'action. On doit dire qu'en dépit du nombre des travaux publiés et du soin apporté à leur réalisation, peu de résultats paraissent jusqu'ici formellement acquis ou clairement démonstratifs.

Nous reprendrons, au cours de la partie proprement physiologique de ce travail, la discussion de ces résultats. Ici même et conformément à notre plan, l'exposé sera purement descriptif.

L'insuline étant avant tout caractérisée par son action sur le glucose du sang, c'est sur ce point qu'ont porté la plupart des expériences. Les unes cherchent à suivre les modifications du sucre sous l'influence de l'insuline ; les autres étudient la formation ou la disparition des produits intermédiaires du glucose, suivant que l'insuline est supposée agir en deçà ou au delà du stade considéré.

A. — *Action, sur le glucose, de l'insuline seule ou en présence de sang ou de pulpes d'organes.*

La disparition du glucose du sang de l'animal vivant sous l'action de l'insuline a conduit tout naturellement à reprendre l'expérience

in vitro, et les essais tentées dans ce sens peuvent être groupés sous 3 chefs :

Étude de la glycolyse sanguine en présence d'insuline.

Étude des modifications physiques et particulièrement des modifications optiques du glucose sous l'action de l'insuline.

Étude des modifications chimiques et particulièrement des propriétés réductrices du glucose sous l'action de l'insuline.

a. — Glycolyse sanguine. — Trop de recherches avaient eu pour objet l'influence du diabète sur la glycolyse, pour que l'action de l'insuline sur le phénomène ne fût pas étudiée très précocement.

A la presque unanimité des auteurs, l'insuline ne modifie pas la glycolyse, quelles que soient les conditions de l'expérience : addition d'insuline in vitro au sang d'animal normal ou diabétique (KOK [699]), ou bien observation du sang d'animal normal ou diabétique ayant reçu une injection d'insuline.

L'effet est également nul sur la marche de la glycolyse en présence d'un extrait de muscles préparé par la méthode de Büchner (EADIE [404]), ou bien en présence de pulpe musculaire en suspension (LUNDSGAARD et HOLBOLL [868 et 869]), ou de pulpe hépatique (WHITHE [1333]).

Pas d'influence non plus sur la glycolyse dans une suspension de leucocytes, considérés par LÉPINE comme les véhicules du ferment glycolytique (EADIE, MACLEOD et NOBLE [404]).

Cependant d'après THALHIMER et PERRY [1259], le sang de l'animal diabétique présenterait une diminution du pouvoir glycolytique, et ce pouvoir redeviendrait normal après administration d'insuline.

NITZESCU et POPESCU INOTESTI [1029] concluent exactement de même.

MAURIAU et AUBERTIN [952], qui sont d'avis opposé à THALHIMER et PERRY quant à la première proposition, confirment la seconde.

VIALE [1305] a trouvé l'insuline sans action sur la glycolyse dans le sang normal ou dans le sang diabétique, où elle serait diminuée.

Quelques auteurs affirment cependant avoir obtenu une légère activation de la glycolyse par l'insuline (BIERRY, RATHERY, KOURILSKY [161], ISCOVESCO et BOUGE [640]).

Quant à l'action directe de l'insuline sur une solution de glucose, elle s'est montrée parfaitement nulle au point de vue chimique ; le pouvoir réducteur n'a pas varié, même après un contact prolongé (HUGOUNENQ et ENSELME [419], VIALE [1305]).

L'action est également nulle sur des solutions de maltose ou d'isomaltose (SERONO [1208]).

b. — Propriétés optiques. — Le pouvoir réducteur du glucose sanguin ne paraissant pas varier sous l'action de l'insuline, on s'est demandé si la molécule de glucose ne subissait pas des modifications de structure se traduisant par un changement des propriétés optiques.

Une théorie, que nous exposerons au cours de la 4^e partie de ce travail, suppose que le glucose, sous l'action de l'insuline, passerait de la forme $\alpha\text{-}\beta$, forme peu réactionnelle du glucose alimentaire et du glucose du sang diabétique, à la forme γ , plus réactionnelle et utilisable pour la combustion comme pour la mise en réserve. Le pouvoir rotatoire de cette forme « γ » est plus faible que le pouvoir rotatoire du mélange $\alpha\beta$.

CLARK [285] avait antérieurement trouvé que, quand « on perfuse un pancréas de chien aseptiquement avec du liquide de Locke contenant du glucose à une concentration physiologique, le pouvoir rotatoire du perfusat diminue, sans que varie le pouvoir réducteur ».

Cette expérience, reprise par VAN CREVELD [336] puis par VIALE [1305], n'a pas été confirmée.

WINTER et SMITH [1355], auteurs de la théorie d'action de l'insuline à laquelle il vient d'être fait allusion, l'appuient de l'observation suivante : Des solutions de glucose ou de fructose étant mises à l'étuve à 37°, en présence de très petites quantités d'insuline, leur pouvoir rotatoire diminue.

L'observation a été reprise et confirmée en France par SLOSSE [1221], et par ISCOVESCO et BOUGE [640].

L'insuline déterminerait donc, *in vitro*, et en dehors de toute intervention cellulaire, une diminution notable du pouvoir rotatoire d'une solution de glucose, sans modifier en rien sa puissance réductrice. SLOSSE s'est assuré préalablement de l'inactivité de l'insuline sur la lumière polarisée et de son absence de propriétés réductrices.

EADIE [402], qui obtint des résultats comparables à ceux de WINTER et SMITH, n'admet cependant leur interprétation que sous toutes réserves, à cause des nombreuses manipulations que subit le sang pour être rendu susceptible d'examen polarimétrique. Ni WHITHE [1333], ni VILLA [1307] n'obtinrent de modifications optiques dans une solution de glucose mise à l'étuve en présence d'insuline, additionnée ou non d'extrait de foie.

La question a été étudiée de nouveau de façon très complète par

LUNDGAARD et HOLBØLL [868 et 869]. Pour éviter la technique compliquée de préparation du sang à l'examen optique, ces auteurs ont employé la dialyse du liquide à étudier à travers des tubes en collodion. Le dialysat peut être observé directement.

Avec cette méthode, des résultats importants ont été obtenus : quand on ajoute de l'insuline à des solutions sucrées additionnées ou non de sang normal, le pouvoir rotatoire du dialysat n'est pas modifié. Pareil résultat a été rapporté par VIALE [1305]. Par contre, un mélange d'insuline et de tissu musculaire frais, agissant sur une solution glucosée en équilibre, diminue la rotation. Le minimum obtenu fut 22°, correspondant, soit à une rupture d'équilibre entre les formes α et β , soit à une conversion en forme « γ ». Au bout d'un certain temps, la rotation remonte à sa valeur initiale ; le pouvoir réducteur n'a pas varié.

L'insuline seule, le tissu musculaire seul, sont incapables de cette transformation. La grandeur du changement de pouvoir rotatoire est fonction de la quantité de tissu musculaire mise en œuvre, la courbe étant favorable aux petites doses. Pour des doses faibles d'insuline, la rotation varie sensiblement avec le poids de l'insuline mise en jeu.

Sous réserve de l'interprétation à en donner, ce dernier fait semble le mieux établi et le plus intéressant de ceux qui ont trait à l'action, *in vitro*, de l'insuline sur la forme de la molécule du glucose, d'après ce que nous en apprennent ses propriétés optiques.

c. — Propriétés réductrices. — L'insuline seule, nous l'avons vu, paraît sans action sur la glycolyse.

Plusieurs auteurs se sont demandé si l'action de divers oxydants ne serait pas accélérée en présence d'insuline. ALLES et WINEGARDEN [58] ont étudié l'action oxydante de l'iode sur le glucose en présence d'insuline, additionnée ou non d'extrait de foie : dans aucun cas, l'insuline ne montra une action accélératrice par rapport aux réactions témoins.

DUCCESCHI [391] vit l'insuline sans influence sur la vitesse du processus d'oxydation du glucose par l'eau oxygénée en présence de phosphates.

Par contre, WASICKY [1323], GLASER et WITTNER [511] ont trouvé à l'insuline des propriétés oxydantes, qui, pour eux, en font une peroxydase. Ce caractère est démontré, sinon par l'oxydation du glucose, du moins par celle de l'iodure de potassium, de la paraphé-

nylène-diamine, de l' α -naphtol, de l'orthocrésol, du pyrogallol, de l'hydrôquinone, de l'aldéhyde salicylique.

DE CLOEDT et VAN CANNEYT [288] ont cherché à caractériser l'action de l'insuline sur la respiration des tissus en observant une mixture d'insuline et de pulpe musculaire, et en prenant pour témoin la réduction du métadinitrobenzol en nitrophénylhydroxylamine jaune et soluble. Là encore, l'insuline s'est montrée inactive. HEYMANS et MATTON [613] ont confirmé cette inactivité sur la réduction du dinitrobenzène.

Par contre, BECHER [128] a vu l'addition de 6 unités d'insuline à 1 centimètre cube de solution de glucose à 20 pour 100 lui permettre de réduire, plus rapidement que le témoin, 1 centimètre cube de solution ammoniacale de dinitrophénol.

Enfin, on peut interpréter en faveur d'une action de l'insuline sur la combustion du glucose l'observation de BÜCHNER et GRAFE [224] sur la respiration des tissus. Les organes coupés en tranches minces aussitôt après la mort de l'animal par saignée sont mis en suspension dans le liquide de Ringer, et placés, en présence de NaOH, dans un micromanomètre de Barcroft, permettant d'apprécier les modifications du volume gazeux. Connaissant le volume d'oxygène au début de l'expérience, la lecture finale permet d'apprécier la consommation de O_2 , le débit de CO_2 , et de calculer le quotient respiratoire. Les résultats obtenus, rapportés au poids d'organe sec, sont remarquablement constants d'un organe à l'autre. Dans ces conditions, la présence d'insuline augmenterait la consommation d'oxygène jusqu'à 400 pour 100. Le quotient respiratoire est élevé, quel que soit l'organe étudié (foie, rein, cœur, rate, poumon) et surtout si le liquide de Ringer est glucosé. Cependant, le quotient respiratoire s'abaisserait dans le cas des muscles squelettiques. Les auteurs interprètent cet ensemble de faits dans le sens d'une oxydation du glucose sous l'influence de l'insuline.

Des résultats complètement différents sont fournis par BRUGSH, HORSTERS et SHINODA [222] qui, au contraire des précédents auteurs, ont trouvé le métabolisme gazeux du tissu hépatique modifié dans le sens d'un abaissement du quotient respiratoire. Il est vrai qu'il est tenu compte ici du CO_2 libéré des bicarbonates en conséquence de la formation d'acide lactique.

Le travail le plus important sur l'action oxydante de l'insuline est certainement celui d'ÅHLGREN [19, 20, 21, 23], reprenant et complétant les résultats obtenus par ROSLING [1160] avec des extraits pancréatiques antérieurs à l'insuline.

La méthode employée, dont le principe est dû à THUNSBERG, consiste à mesurer le métabolisme des tissus par la rapidité de décoloration du bleu de méthylène en présence de glucose, fonctionnant comme donneur d'hydrogène. Le tissu mis en expérience a été ordinairement de la pulpe de muscle strié, parfois d'autres pulpes organiques (rein, cœur, foie).

Les résultats les plus importants peuvent être résumés dans les quelques propositions suivantes :

Les muscles normaux décolorent le bleu de méthylène assez lentement ; les muscles diabétiques, sauf addition d'insuline, ne le décolorent pas.

L'addition de glucose seul à la pulpe musculaire n'augmente pas la rapidité de la décoloration ; l'addition d'insuline à la pulpe l'augmente, mais très faiblement ; l'addition simultanée de glucose et d'insuline accélère considérablement la rapidité de décoloration du bleu.

Cette action de l'insuline ne se produit qu'en présence de glucose. En présence de lévulose ou de galactose seuls, la décoloration est accélérée, et l'addition d'insuline au mélange de ces sucres avec la pulpe tissulaire ne change rien à la marche du phénomène.

L'action favorisante de l'insuline sur la décoloration du bleu en présence de pulpe musculaire et de glucose exige certaines conditions [21] :

Le muscle doit être frais : 2 heures après la mort de l'animal, il n'est plus utilisable pour l'expérience.

D'autre part, le succès de l'expérience requiert une dilution bien déterminée de l'insuline. L'action commence pour un seuil correspondant à une concentration de 10^{-15} . L'effet est maximum pour une concentration de 10^{-11} . Pour une concentration de $10^{-6,5}$ environ, l'action accélératrice fait place à une action inhibitrice, ce qui explique les résultats négatifs de certains travaux antérieurs.

Un certain nombre de corps, qui sont, comme l'adrénaline, antagonistes de l'insuline quant à son action sur la glycémie, s'opposent également à son action sur le métabolisme tissulaire évalué par la rapidité de décoloration du bleu [20 et 21].

L'action favorisante de l'insuline sur l'oxydation du glucose en présence de muscle n'a pas été retrouvée par AHLGREN [19 et 23] sur l'oxydation de l'acide β -oxybutyrique.

Au contraire, NITZESCU et COSMA [1025] auraient vu l'acide pyru-

vigue et l'acide β -oxybutyrique, ajoutés à la mixture de muscle et d'insuline, accélérer de façon appréciable la décoloration du bleu de méthylène.

B. — Insuline et produits de dégradation du glucose in vitro.

a. — Acide lactique. — Un premier groupe d'auteurs a cherché à caractériser l'acide lactique comme produit de l'action de l'insuline sur le glucose.

COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300] ont vu l'insuline augmenter la formation d'acide lactique dans la pulpe musculaire, in vitro. Ce résultat n'est pas confirmé par FOSTER et WOODROW [463].

BRUGSH, HORSTERS et SHINODA [214, 216, 220, 221, 222] ont étudié l'augmentation de la teneur en acide lactique de la pulpe hépatique sous l'influence de l'insuline.

b. — Aldéhyde acétique. — NEUBERG, GOTTSCHALK et STRAUSS [527 et 1021], puis NEUBERG et GOTTSCHALK [1020] ont établi une méthode leur permettant de caractériser et même de doser l'acétaldéhyde formée dans une pulpe organique en l'« interceptant », au fur et à mesure de sa formation, par un sulfite alcalino-terreux ajouté à la mixture en réaction. Une formation très nette d'acétaldéhyde a été obtenue en abandonnant à l'étuve, pendant quelques heures, des pulpes d'organes, de foie ou de muscle.

La richesse de ces tissus en glycogène a porté les auteurs à considérer que ce polysaccharide était à l'origine de l'acétaldéhyde formé ; et, de fait, l'addition de glycogène à la mixture augmente le rendement en acétaldéhyde.

Ces faits établis, il parut intéressant de voir quelle serait l'action de l'insuline sur la marche de la réaction. L'addition d'insuline pancréatique ou de glyckinin de levûre de bière (GOTTSCHALK [1020, 1021 et 526]) accélère la formation d'aldéhyde et augmente le rendement.

Des faits du même ordre ont été observés par TOENISSEN [1282].

CONCLUSIONS

Au cours de ce long chapitre, nous avons vu l'insuline exercer les actions pharmacodynamiques les plus diverses, et porter ses effets

sur toutes les fonctions de l'économie. La plupart de ces effets sont cependant, ou bien secondaires ou bien douteux. Aussi, l'insuline n'est-elle pratiquement caractérisée que par un petit nombre de réactions biologiques.

Suivant la conclusion de MACLEOD à son mémoire sur l'insuline paru dans *Physiological Reviews* 1924 [904], les effets caractéristiques de l'insuline sont les suivants :

1° Administrée à des animaux normaux (lapins), elle doit causer une réduction immédiate de leur glycémie, et s'il se produit des symptômes d'hypoglycémie, ces symptômes doivent disparaître aussitôt et définitivement par injection de glucose.

2° Administrée à des animaux diabétiques (dépancratés), elle doit faire disparaître immédiatement les symptômes (hyperglycémie, glycosurie, acétonurie) et améliorer considérablement l'état général.

L'administration d'hydrates de carbone en même temps que l'insuline doit élever nettement le quotient respiratoire et produire une formation de glycogène dans le foie.

CHAPITRE TROISIÈME

CHAPITRE MEDICAL ET THÉRAPEUTIQUE

L'insuline est maintenant au nombre des agents thérapeutiques d'action connue et d'efficacité prouvée.

Il est curieux de comparer l'incertitude très grande où nous sommes encore de sa nature chimique ou physiologique, et surtout de son mode d'action, à la connaissance déjà très approfondie qu'ont dès maintenant les cliniciens de sa valeur thérapeutique et de son emploi.

Si l'étude physiologique de l'insuline est encore parfaitement inachevée et laisse les auteurs en désaccord sur de nombreux faits, les points essentiels de son emploi en médecine ont été fixés en quelques mois, et, du moins dans les grandes lignes, l'unanimité est faite sur les indications et la conduite du traitement par l'insuline.

Plus encore que ses propriétés physico-chimiques ou physiologiques, l'étude des propriétés thérapeutiques de l'insuline a suscité un nombre incroyable de publications. Il n'est pas de périodique médical qui n'ait fait paraître une revue générale sur le sujet, pas de société médicale provinciale ou exotique qui n'ait consacré au moins une séance à la question, et tous les médecins en renom ont tenu à présenter quelques observations de malades traités par l'insuline.

Néanmoins, les travaux originaux sont assez rares : dès les premières applications de l'insuline à la clinique humaine, les conditions de son emploi furent très vite précisées, et la plupart des observations n'ont qu'une valeur confirmative.

Aussi nous excusera-t-on de donner au chapitre thérapeutique un caractère différent du reste de ce travail. Partout ailleurs, notre exposé visait à présenter, de manière aussi complète que possible, tous les travaux connus sur chacune des questions étudiées, avec référence bibliographique presque à chaque phrase.

Ici, au contraire, nous ne présenterons que les points essentiels, disposés en paragraphes que nous voudrions aussi clairs que possible, et réduits aux indications bibliographiques originales ou particulièrement importantes.

La tendance nettement physiologique de ce travail, comme aussi la modestie de notre expérience clinique, nous fait un devoir de réduire ce chapitre à un bref résumé.

Dans l'ensemble, nous suivrons les données d'une leçon très claire de M. le Professeur agrégé BAUDOUIN sur l'insuline, au cours du P^r GILBERT sur le diabète et son traitement (Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu. — Février 1924). Pour toutes les questions qui appellent une explication d'ordre physiologique, nous renverrons aux paragraphes correspondants de nos autres chapitres. Ceci posé, nous envisagerons les propriétés thérapeutiques de l'insuline :

1^o Dans le traitement du diabète sucré.

2^o Dans le traitement d'affections non diabétiques.

I. — L'INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE SUCRÉ

L'application de l'insuline au traitement du diabète sucré a suivi de près sa découverte et son essai physiologique : dès janvier 1922, un jeune homme de 14 ans, atteint de diabète grave, recevait de l'insuline et se trouvait très amélioré [108].

Dès mars 1922, 7 cas heureux étaient publiés par BANTING, BEST, COLLIP, CAMPBELL et FLETCHER [103], ces derniers auteurs ayant particulièrement attaché leurs noms à l'étude clinique du nouveau produit (Voir aussi MACLEOD [906]).

A la fin de la même année, un nombre suffisant d'observations permettait l'édition d'un numéro spécial du *Journal of Metabolic Research*. Cette publication, qui comprend près de 1 000 pages, peut servir de base à toutes les recherches sur la question. On peut même dire qu'en fait, il n'a pas été ajouté beaucoup aux conclusions des travaux qu'il contient, signés de BANTING, CAMPBELL, FLETCHER [110, 243, 453], JOSLIN [659], WILDER [1342], WILLIAM [1345], FITZ, MURPHY, GRANT [451], GEYELIN [496], WOODYATT [1370], ALLEN, SHERILL [55], et quelques autres.

L'article de ALLEN et SHERILL [55] comporte, en 200 pages, les observations complètes et la discussion de 102 cas cliniques. Un an plus tard, ALLEN [48] rapporte 250 cas.

En Angleterre, connue et employée dès la fin de 1922, l'insuline a donné des résultats en tous points comparables.

En France, la première publication semble celle de MONOD [988], attirant l'attention sur ce sujet, et les premières observations cliniques, celles de BLUM [172, 173, 182] à Strasbourg, suivies ultérieurement à Paris des observations de CHABANIER [260] et de ses collaborateurs, des P^{rs} DESGREZ [357], GILBERT [507], LABBÉ [721] et de leurs collaborateurs, et à Bordeaux, des importants travaux de MAURIAC et de ses collaborateurs [954 à 957].

Actuellement, l'insuline est entrée dans la pratique médicale courante, et l'on peut estimer à plus de dix mille le nombre des cas observés de diabète améliorés par ce merveilleux agent thérapeutique.

Nous étudierons, à part, les indications de l'insuline dans le diabète, la mise en œuvre du traitement du diabète par l'insuline, les résultats qu'on peut attendre de ce traitement.

Que le lecteur n'attende pas de notre exposé, à propos de l'application de l'insuline au diabète, une étude clinique du diabète. En dehors de l'incompétence de l'auteur pour aborder pareil sujet, cette façon de faire serait contraire à l'esprit du présent travail.

1° — INDICATIONS

Ce n'est pas ici le lieu de définir les formes du diabète. Suivant le degré, nous envisagerons :

- les diabètes légers et moyens, du type diabète gras, avec sujets florides, sans dénutrition notable ;
- les diabètes graves, avec dénutrition ;
- le coma diabétique imminent ou confirmé.

Un paragraphe spécial groupera quelques indications particulières. Nous noterons enfin les contre-indications signalées à l'emploi de l'insuline.

a. — Coma diabétique imminent ou confirmé. — Ici, l'indication est formelle d'emblée et l'unanimité des auteurs est faite sur ce point. L'insuline permet la survie dans une bonne partie des cas de coma confirmé, d'un pronostic autrefois régulièrement fatal.

L'indication est plus avantageuse encore dans le coma imminent ou le précoma ; aussi est-il conseillé, quand la chose est possible, de ne pas attendre le coma confirmé pour mettre en œuvre l'insuline.

b. — Diabète grave avec acidose et dénutrition. — Dans ce type, qui trouve son expression la plus frappante dans le « diabète maigre », l'indication du traitement par l'insuline est également formelle et urgente. Est tout au plus permise une période d'attente ayant pour but l'étude du sujet et la détermination plus exacte de sa ration alimentaire et thérapeutique.

c. — Diabète moyen. — Les diabètes à glycosurie abondante et constante, mais sans dénutrition marquée ni acidose importante, représentent l'indication la plus discutée du traitement par l'insuline.

Dans la plupart des cas, ces diabètes sont réductibles par les seules restrictions alimentaires. Si le régime ne suffit pas, il faut y associer l'insuline. D'après la grande majorité des auteurs, les diabétiques moyens susceptibles d'être maintenus aglycosuriques, ou presque, par le traitement diététique, ne doivent pas recevoir d'insuline.

Cette opinion était formelle au temps où l'insuline était une substance rare et où son emploi devait être restreint. Maintenant que l'insuline est un produit plus courant, plusieurs auteurs ont émis l'opinion qu'à leur tour, les diabétiques moyens, en dehors même de circonstances exceptionnelles, comme nous en envisagerons plus loin, pouvaient bénéficier très avantageusement de la nouvelle médication. Telle est l'opinion de COWIE et PARSONS [330] en Amérique, de CHABANIER [262] en France, de REDISH [1133] en Allemagne.

Toute question d'école étant mise à part, la base théorique d'une telle conception est très soutenable : Il y a, dans le diabète, surmenage du tissu insulaire. Si l'apport d'un produit exogène permet à ce tissu de se reposer et de se refaire, si même, comme le prétendent certains, ce produit excite la régénération du tissu lésé, pourquoi priver l'organisme de cet auxiliaire puissant. Bien entendu, le traitement par l'insuline n'exclut pas, mais réclame au contraire l'aide du traitement diététique.

D'après FITZ et MURPHY [450], si l'on compare du point de vue économique et social le faible rendement d'un diabétique maintenu, sans insuline, à un régime forcément restreint, et la capacité normale de travail que lui permet ce mode de traitement, il y a tout avantage pour le malade à préférer ce dernier ; la valeur du travail fourni l'emporte de beaucoup sur le prix du médicament.

La limite des cas auxquels on doit appliquer l'insuline est donnée par JOSLIN [655] dans la formule suivante : Si pour un régime com-

prenant 30 grammes d'hydrates de carbone, avec un total normal de calories, il y a glycosurie, l'insuline est indiquée. Elle l'est encore et formellement, chez les diabétiques moyens qui présentent des complications ou qui doivent subir une intervention chirurgicale.

d. — Diabète léger. — A l'unanimité des auteurs, le diabète léger, les glycosuries alimentaires et intermittentes, n'ont rien à demander à l'insuline, pas même la gourmandise d'un écart de régime. Seule l'éventualité d'un traumatisme, d'une infection, d'une complication, autorise l'emploi de l'insuline chez le diabétique léger.

Toutefois, MAHLER [917] estime que, même chez les diabétiques légers, mis au régime, il y a intérêt à accorder de temps en temps, et sous la surveillance du médecin, des « jours fériés » comportant quelques injections d'insuline, complétées par l'addition au régime d'une ration de pain blanc ou de divers hydrates de carbone équivalents. D'un heureux effet sur le psychisme du malade, cette pratique serait, d'après MAHLER, tout à fait inoffensive.

Quoi qu'il en soit, on peut considérer avec M. LABBÉ [722] que, suivant la gravité de la maladie, le traitement par l'insuline est :

« 1° indispensable dans les diabètes graves avec dénutrition azotée et acidose ;

« 2° avantageux dans les formes intermédiaires avec acidose légère ou transitoire ;

« 3° inutile dans les diabètes bénins sans dénutrition ni acidose ».

Cas particuliers. — **DIABÈTE INFANTILE.** — Le diabète du nourrisson, de l'enfant, ou de l'adolescent, est peut-être la meilleure indication de l'insuline. Depuis la première application clinique de l'insuline, — un jeune diabétique de 14 ans, — de très nombreux diabétiques jeunes ont été ainsi traités presque toujours avec succès. Les heureux effets de l'insuline dans le diabète infantile constituent même le meilleur argument des auteurs qui défendent l'idée d'une restauration possible de la fonction pancréatique.

Le traitement par l'insuline du diabète infantile étudié, en Amérique, surtout par GEYELIN [495], par COWIE et PARSONS [331], a été suivi en France surtout par LEREBoullet [821 à 823] par APERT [65 à 67] et par WEILL HALLÉ [1325] en collaboration avec CHABANIER (Voir aussi NOBÉCOURT [1033 et 1034], SIMON [1217] et PASMORE [1059]).

COMPLICATIONS AU COURS DU DIABÈTE. — Les complications infectieuses, et surtout les complications externes du diabète, sont aussi parmi les bonnes indications de l'insuline. L'insuline peut aider le diabétique à faire les frais d'une fièvre éruptive (COWIE et PARSONS [330]), d'une pneumonie, ordinairement fatale sans elle. L'infection et surtout l'état fébrile demandent des doses élevées pour qu'un effet notable soit obtenu (RABINOWITCH [1123]).

La gangrène diabétique au début peut être arrêtée par l'insuline et l'air chaud. Plus tard, l'insuline permet l'intervention et améliore le pronostic.

Les névrites diabétiques tirent avantage du traitement insulinién.

Même chez les diabétiques légers ce traitement est indiqué pour faire disparaître les accidents, dont certains, comme les prurits, rendent la vie intolérable aux patients. MAURIAC [956] cite, parmi ces accidents améliorés par l'insuline : la furonculose, les anthrax, la blépharite, l'alvéolite dentaire, les prurits, même compliqués d'eczéma ou de lichénification. Les complications oculaires : rétinite (GRAFE [530 et 532]), cataracte (ELSCHNIG [414], POYALES [1117]), sont également des indications à son emploi.

De même les curieux désordres tenant à une hypercholestérolémie chez le diabétique, comme le xanthome (MAJOR [921], CHAUFFARD [275]) sont à traiter aussi par l'insuline.

La grossesse, chez les femmes même légèrement diabétiques, indique le traitement insulinién, qui devient d'extrême nécessité au moment de l'accouchement (GRAHAM [535], EHRENFEST [408]).

Enfin, les traumatismes accidentels ou les interventions chirurgicales sont des indications formelles, et doit-on dire, des triomphes pour l'insuline (WOODYATT [1371]). Le pronostic des interventions chirurgicales, dangereuses sans insuline par le traumatisme et plus encore peut-être par l'anesthésie, se trouve considérablement amélioré par elle à condition de l'employer non seulement après, mais avant et pendant la période opératoire (MASSE et AUBERTIN [943]).

Rappelons ici que l'emploi d'insuline en médecine expérimentale permet à MAURIAC et AUBERTIN [947 et 948] d'opérer en un seul temps les chiens à dépancréater, sans craindre les retards de cicatrisation dus à l'état diabétique.

CONTRE-INDICATIONS

Très rares sont les contre-indications formelles à l'emploi de l'insuline. Il a été parlé de contre-indication chez les hypertendus,

mais des observations montrent au contraire une action hypotensive. POYALES [1117] déconseille nettement l'insuline dans les troubles oculaires avec glycosurie et néphrite.

Plus serrée est la discussion dans le cas de la *tuberculose*. Il semblerait, qu'à l'image des autres infections, cette terrible complication du diabète eût grand bénéfice à tirer d'un traitement par l'insuline, traitement qui permet une alimentation plus abondante et paraît devoir mettre le sujet dans de meilleures conditions de résistance (ALLEN [48]). En réalité, il n'en est pas toujours ainsi (BLUM et SCHWAB [181]).

Malgré les discussions sur ce point (SANSUM [1178]), il ne semble pas que rien de défini puisse être énoncé, et le mieux qu'on en puisse dire, c'est que l'insuline n'empêche pas la tuberculose d'évoluer, malgré l'amélioration très nette de l'état général qu'elle apporte à beaucoup de tuberculeux diabétiques (LAIGNEL LAVASTINE, CHABANIER et POTEZ [748]). D'après les observations publiées par LABBÉ, BITH et BOULIN [726], l'insuline n'a, dans aucun cas, aggravé la tuberculose, et l'on peut conclure avec CHEINISSE [282] : « Si le traitement des tuberculeux diabétiques par l'insuline est délicat, on ne doit pas priver de son bénéfice les diabétiques graves, avec dénutrition et acidose, compliqués de tuberculose pulmonaire ».

Reste la question du *diabète rénal*. Il semble la seule véritable contre-indication de l'insuline.

Encore faut-il différencier le diabète rénal pur, ou du moins prédominant, de l'élément rénal, qui très souvent s'ajoute au trouble du métabolisme dans le diabète sucré vrai.

CHABANIER [262] a spécialement insisté sur ces points dans ses premiers articles sur le traitement par l'insuline.

Ce n'est pas ici le lieu de traiter du diagnostic différentiel entre diabète vrai et diabète rénal, ni de l'évaluation du facteur rénal dans la glycosurie d'un diabétique. Qu'il nous suffise d'indiquer que cette détermination est basée sur la façon dont le sang retient et dont l'urine élimine le glucose après ingestion de sucre ou d'hydrates de carbone : si le seuil du glucose est abaissé (diabète rénal), la glycosurie seule montrera une élévation du taux du sucre ; ou du moins, la glycémie ne s'élèvera pas dans la proportion où l'urine se charge de sucre.

Théoriquement, le danger de l'insuline dans le diabète rénal provient du fait que la glycémie de tels malades est normale ou même subnormale, et que l'administration d'insuline risque de provoquer

chez eux, avec la plus grande facilité, les accidents hypoglycémiques signalés en expérimentation et dont nous traiterons à nouveau plus loin. En fait, et d'après THOMSON [1278], le diabète rénal pur est assez rare pour qu'il ne faille pas s'exagérer l'importance de cette contre-indication à l'emploi de l'insuline.

2° — MISE EN ŒUVRE DU TRAITEMENT

Le traitement par l'insuline étant indiqué chez un diabétique, il convient de le mettre en œuvre.

A ce point de vue, deux cas peuvent être distingués : — Ou bien, il s'agit d'un traitement urgent (coma imminent ou confirmé, ou encore, complication aiguë ou chirurgicale), — ou bien, il s'agit d'un diabète grave, mais dont le traitement permet une attente et une observation de quelques jours.

A. — *Traitement d'urgence.*

(Voir surtout JOSLIN [656], CAMPBELL [243], FOSTER [462] et CHABANIER [264, 271 et 840]).

a. — Coma diabétique. — Chez le diabétique en imminence de coma, l'unanimité des auteurs conseille la mise en œuvre immédiate du traitement par l'insuline. Quand l'acétonurie devient intense (acétone, corps acétoniques et corps cétogéniques, sur lesquels insistent DESGREZ, BIERRY et RATHERY [359, 364, 366]), quand surtout la réserve alcaline s'abaisse profondément, il est inutile d'attendre, pour intervenir, l'apparition des signes cliniques prémonitoires du coma.

A plus forte raison, dans le coma confirmé, l'insuline s'impose sans retard. Plus elle est donnée précocement, meilleures sont les chances de succès.

La posologie doit être élevée. On ne doit pas craindre d'injecter d'emblée, dans les veines, 100 unités cliniques et plus, suivies de 10 à 20 unités toutes les heures, jusqu'à réveil du patient.

La voie intraveineuse est ici nécessaire en raison de la lenteur de l'absorption chez le sujet comateux. Comme adjuvant, il est important d'injecter, en même temps que l'insuline et, si possible, dans les veines aussi, une solution de glucose isotonique ou même hypertonique, à raison de 1 à 2 grammes de glucose par unité d'insuline administrée. D'après CAMPBELL [243], le but de cette admi-

nistration de glucose est triple : elle prévient l'hypoglycémie si la dose d'insuline injectée est considérable ; elle permet la combustion complète des graisses et des matières albuminoïdes tissulaires ; enfin et surtout, elle permet l'oxydation complète des corps cétoniques et cétoènes responsables de l'intoxication. Cette vue théorique cadre si bien avec les faits observés que les bons résultats de cette administration de glucose dans l'acidose sont un des bons arguments de l'hypothèse d'une combustion des acides gras « au feu des hydrates de carbone ».

Sont également à conseiller l'hydratation du malade, par boissons glucosées et surtout par entéroclyse, et l'administration d'alcalins. Une bonne technique est le goutte à goutte rectal avec une solution glucosée à 2 pour 100 et bicarbonatée à volonté.

Enfin, les soins hygiéniques ordinaires ne sont pas à négliger, mais on doit insister sur la nécessité de soutenir le cœur par des injections de caféine ou d'huile camphrée. Beaucoup de malades, sauvés par l'insuline, meurent subitement par défaillance du cœur.

Le malade étant sorti du coma, son traitement sera celui du diabétique grave, exposé plus loin, avec doses élevées d'insuline et régime provisoirement assez élevé en hydrates de carbone.

b. — Complications chirurgicales nécessitant intervention d'urgence. — Il faut alors instituer, sans période d'observation préalable, un traitement par l'insuline à doses élevées, de l'ordre de 40 à 50 unités au moins, si le malade présente de l'acidose ; un peu moins, s'il s'agit d'un diabétique moyen ou léger.

En tout cas, s'il y a intervention chirurgicale, l'insuline devra précéder l'opération, pour faire bénéficier le pronostic du facteur très favorable qu'elle apporte au résultat de l'intervention.

D'après WOODYATT [1371], qui a spécialement étudié cette question, il faut surtout lutter contre l'abaissement de la réserve alcaline du plasma, en associant à l'insuline un régime convenable et l'administration de bicarbonate de soude.

B. — Traitement de longue durée.

C'est surtout à propos du traitement prolongé du diabète par l'insuline que se sont multipliées les publications. Le présent travail se défendant de toute prétention clinique ne fera que résumer les notions maintenant banales sur ce sujet rebattu, en notant les

quelques points sur lesquels les auteurs ne sont pas absolument d'accord.

Un peu arbitrairement, nous partagerons le traitement d'un diabétique moyen ou grave en 3 périodes : *a)* préparation et observation ; *b)* institution du traitement ; *c)* entretien.

Quelques mots auparavant sur la question, discutée un temps, de savoir si un traitement par l'insuline peut être suivi au domicile du patient, ou s'il nécessite l'hospitalisation dans un service ou dans une maison de santé.

Dans l'ensemble, on peut dire que le traitement à domicile est maintenant possible dans la majorité des cas (ALLEN et SHERILL [55]), la surveillance constante du médecin ou d'un personnel expérimenté n'étant nécessaire qu'aux diabétiques graves dont le traitement réclame, au moins au début, des doses élevées d'insuline.]

Malgré les craintes exprimées par BERGHOFF [135], l'hospitalisation n'est donc qu'exceptionnellement nécessaire si le malade est d'intelligence moyenne et capable de seconder le médecin à la fois par l'obéissance aux prescriptions et par l'observation de son état et de sa glycosurie (BLUM [183]).

Ceci posé, la ligne générale du traitement peut être ainsi résumée :

a. Période d'observation. — La plupart des auteurs en affirment la nécessité, toutes les fois que l'état du malade permet ce léger délai.

Il convient, pendant cette période, d'établir les besoins du malade, sa tolérance aux hydrates de carbone, d'étudier les divers éléments de son diabète et notamment le rythme de sa glycosurie (examen fractionné des urines, suivant GILBERT [507]), l'excrétion des corps cétoniques et cétoènes (DESGREZ, BIERRY, RATHERY [359, 364, 366]), ainsi que le taux de la glycémie à jeun et la valeur de l'hyperglycémie expérimentale. En un mot, on établit le bilan de son diabète, qui éclaire à la fois sur la gravité du trouble du métabolisme et sur la valeur de l'élément rénal de la glycosurie (CHABANIER [269]).

Cette période permet en outre, dans un certain nombre de cas, d'éviter le traitement par l'insuline, quand l'établissement d'un régime strict et « équilibré » (DESGREZ, BIERRY, RATHERY [364 et 366]) a considérablement réduit ou même supprimé la glycosurie. « Si, avec un régime comprenant, pour un total normal de calories, 30 grammes d'hydrates de carbone, il y a néanmoins glycosurie, on doit mettre en œuvre l'insuline » (JOSLIN [655]).

b. - Institution du traitement. — Cette période est la plus délicate. Ce sujet a fait couler des flots d'encre et tient mal dans les termes schématiques d'un exposé : l'art du clinicien trouvé à s'y exercer au maximum puisqu'ici, comme partout, il n'y a pas seulement une maladie et un traitement à lui appliquer, mais un malade aux réactions parfois inattendues et toujours individuellement variables, hors du cadre rigide d'une conception *a priori*.

Le problème consiste à établir une posologie de l'insuline permettant au malade un régime suffisant à sa dépense énergétique, mais telle cependant que la glycosurie soit nulle ou très faible et la glycémie aussi proche que possible de la normale.

Pour ce faire, deux méthodes surtout ont été suivies : l'une, plus théorique que clinique, consiste à partir du déficit hydrocarboné quotidien du sujet, pour le régime strictement nécessaire à sa dépense énergétique, et à ajuster sur ce chiffre la dose d'insuline, d'après les équivalences établies. Soit, par exemple, un malade en équilibre avec une glycosurie de 40 grammes par jour. L'équivalent de l'unité clinique étant estimé à 2 grammes, ce malade devra recevoir $\frac{40}{2} = 20$ unités cliniques d'insuline par jour. •

Une seconde méthode, moins satisfaisante en théorie, mais en fait plus réalisable, consiste à procéder par tâtonnement, ou mieux par progression méthodique : le sujet étant mis à un régime correspondant à sa ration d'entretien, avec répartition convenable et équilibrée entre aliments azotés, gras et hydrocarbonés, reçoit des doses d'insuline progressivement croissantes. Quand la glycosurie cesse, la dose convenable peut être considérée comme atteinte.

Pour la plupart des auteurs, l'ajustement des doses d'insuline au régime doit être tel qu'il subsiste une légère glycosurie, de l'ordre de quelques grammes par jour. Cette méthode, qui correspond à une hyperglycémie notable, laisse une certaine « marge de sécurité » protectrice des accidents hypoglycémiques (JOSLIN [659]).

Elle permet aussi de suivre le diabétique par le simple examen des urines, la disparition de la glycosurie avertissant le médecin d'avoir à diminuer la dose d'insuline.

Au lieu des examens pénibles et coûteux que représente l'étude de la glycémie, la simple recherche qualitative du sucre, à la portée du malade, suffit au praticien pour régler le traitement (INNES [635], MAHLER et PASTERNA [918], JOSLIN [659], STRAUSS [1247]). Un examen quantitatif de l'urine, de temps en temps, complète l'observation.

Pratiquement, cette manière de faire est adoptée par un très grand nombre de cliniciens.

L'École américaine (BANTING, CAMPBELL [110], ALLEN, SHERILL [55], etc.) conseille de se maintenir de préférence entre l'hyper- et l'hypoglycémie, aussi près que possible de la glycémie normale.

Pour quelques-uns cependant, et malgré l'inconvénient nécessaire d'examens fréquents de la glycémie, il y a intérêt à maintenir le taux du sucre sanguin au-dessous de la normale. Le tissu insulaire, ainsi protégé de tout surmenage, possède dès lors le maximum de chances de restauration, suivant l'esprit des expériences d'ALLEN sur le diabète provoqué. Ainsi raisonnent GRAHAM et HARRIS [536], ainsi que POLLAK [1110], VISENTINI [1314], LEYTON [839] et POULTON [1116]. Ce dernier auteur prend comme test l'apparition des premiers symptômes prémonitoires de l'hypoglycémie. Les doses d'insuline ayant été élevées jusqu'à ce que ces signes soient perçus, la posologie est alors fixée un peu au-dessous de la dose nécessaire à cet effet.

c. — Traitement d'entretien. — Les principaux éléments du traitement d'entretien d'un diabétique moyen ou grave par l'insuline peuvent être rapportés comme suit :

α. — La posologie. — Elle a été déterminée au cours de la période précédente. Elle varie avec chaque sujet, dans des proportions considérables, allant, suivant la gravité du diabète, et la réaction individuelle du sujet, de quelques unités à près de 100 unités par jour (MAC CANN, HANNON et DODDS [878], SHERILL [1214], DESGREZ [358]).

Bien entendu, les doses sont à augmenter en cas de complications ou de coma menaçant.

Chez l'enfant, la posologie est relativement élevée, et les doses d'insuline à employer sont à peu près du même ordre que chez l'adulte, ce qui tient vraisemblablement au métabolisme très actif chez l'enfant (interprétation de VON NOORDEN et ISAAC [1038]).

β. — Le mode d'administration de l'insuline, toujours introduite par injections sous-cutanées ou intramusculaires, sauf urgence nécessitant la voie intraveineuse, ne présente rien de particulier, sinon le nombre et le temps des injections.

Ces deux conditions tirent leur importance de l'action relativement brusque et peu durable de l'insuline, et de la possibilité d'hypoglycémie, si la répartition des doses est mal faite par rapport à celle des

repas. La répartition des doses doit s'efforcer également de diminuer l'hyperglycémie alimentaire.

Il faut tendre évidemment à laisser au malade une glycémie aussi basse que possible le plus longtemps possible. Le mieux serait, à coup sûr, de fractionner les doses à l'extrême. Comme la voie parentérale est ici la seule utilisable, le nombre des injections est limité par le désagrément que représente, pour le malade, la trop grande fréquence des piqûres.

Pour de fortes doses ont été employées jusqu'à 6 injections par jour. Les injections intraveineuses, nécessaires dans le traitement du coma, peuvent être plus fréquentes encore. En dehors même du coma, FALTA [430] estime qu'il y a avantage à fractionner en 4 les doses importantes d'insuline. ALLEN [48] conseille de répartir en 3 fois au moins les doses supérieures à 18 unités.

La grande majorité des auteurs conseille, pour des doses quotidiennes moyennes (de 10 à 30 unités cliniques), l'usage de 2 piqûres par jour, un quart d'heure ou une demi-heure (CHABANIER [262]) ou 2 heures (LYON [876]) avant les deux principaux repas. De cette façon, le maximum d'action de l'insuline correspond sensiblement à la période d'hyperglycémie alimentaire, ce qui évite à la fois le surmenage du pancréas malade par cette hyperglycémie et l'éventualité d'accidents hypoglycémiques.

LYON [876], qui a spécialement étudié la question, conseille cependant de réduire l'intervalle entre la piqûre et le repas, quand il s'agit de sujets émaciés, et surtout au début du traitement.

Pour WOODYATT [1370], pour OLMSTEDT et KAHN [1047], l'insuline peut être administrée en une fois, même dans les cas de doses assez considérables (30 à 40 unités), à condition de faire l'injection avant le repas de midi, dans lequel on aura rassemblé les $\frac{2}{3}$ de la ration hydrocarbonée. D'après WOODYATT, ce procédé est applicable dans 90 pour 100 des cas.

De l'avis commun, les injections dans la soirée sont à éviter, en raison de l'hypoglycémie éventuelle pendant le sommeil et hors de la possibilité d'une intervention rapide du médecin. ALLEN [54] conseille de réduire la période nocturne en retardant la dernière piqûre et le repas du soir, et en avançant la première piqûre et le premier repas du matin.

Enfin, pour de petites doses quotidiennes de l'ordre de 5 unités pour les adultes, une seule injection suffit évidemment, administrée avant le repas le plus important (LYON [876]).

γ. — **Le régime alimentaire** adjoint au traitement par l'insuline est, de l'avis commun, au moins aussi important que l'insuline elle-même.

« Le succès du traitement par l'insuline dépend de l'emploi des autres mesures qui ont prouvé leur valeur dans le traitement du diabète sans insuline... L'insuline ne permet pas au diabétique de manger selon son caprice » (JOSLIN [655]).

HERTZEL [604] a publié l'observation d'un diabétique dont l'état s'est aggravé, au prix d'un gaspillage d'insuline, faute de restrictions alimentaires.

La question du régime dans le traitement du diabète par l'insuline peut être considérée, soit du point de vue de la ration totale, évaluée en calories, à permettre au malade, soit du point de vue de la répartition du régime entre les protéiques, les graisses et les hydrates de carbone.

I. LES BESOINS ÉNERGÉTIQUES du malade ont été déterminés dans la période d'observation préalable. On sait d'ailleurs qu'en moyenne, la dépense énergétique du sujet au repos est de l'ordre de 30 calories par kilogramme, soit 1500 à 2000 calories pour un homme de taille moyenne. La ration doit être plus élevée si quelque activité est permise au malade ; plus élevée encore s'il travaille physiquement.

Les opinions sur la ration totale à fournir au diabétique traité par l'insuline varient suivant les auteurs.

1° La plupart des cliniciens, à la suite des médecins américains et spécialement d'ALLEN [32], estiment que le diabétique doit être maintenu à un régime plutôt inférieur que supérieur à ses besoins énergétiques. La dose d'insuline à employer est ainsi minima. Cette façon de faire peut s'associer à la méthode permettant une légère glycosurie. Plus logiquement, et dans l'esprit des expériences d'ALLEN [38, 40, 41] sur le surmenage du tissu insulaire, la restriction alimentaire s'accompagnera d'une posologie en insuline telle que la glycosurie soit supprimée et que la glycémie soit plutôt subnormale.

2° Quelques autres, au contraire, tels MACLEAN [892] en Angleterre et CHABANIER [262 et 269] en France, ont émis l'opinion d'un régime largement suffisant, ou même légèrement supérieur aux besoins minima du diabétique. Cette façon de voir, qui a donné en pratique d'excellents résultats, se défend par la nécessité de rendre au diabétique les réserves perdues, de lui fournir de quoi réparer le déficit

de sa nutrition. Bien entendu, cette méthode nécessite une plus grande consommation d'insuline que la précédente.

Sans vouloir décider entre ces deux points de vue, qui susciterent des discussions très vives, il semble qu'il y ait des cas d'espèce, et que là encore, l'art clinique du praticien doive l'emporter sur l'esprit de systématisation : à un diabétique en assez bon état général, traité pour un incident quelconque (furoncle, névrite ou autre complication), la méthode de restriction s'impose. Les cellules insulaires du sujet, surmenées, auront quelque chance de restauration si la glycémie est maintenue peu élevée, sans danger pour l'état général d'un sujet à peine en dénutrition.

S'il s'agit, au contraire, d'un malade émacié, au maximum de la dénutrition, le plus pressé n'est pas de permettre aux îlots une restauration problématique, mais de fournir au sujet les aliments qui lui manquent, et le moyen qui lui fait défaut pour les utiliser. Chez ce malade, il y aura tout intérêt à dépasser largement la ration théorique minima, en ajustant la dose d'insuline aux nécessités d'utilisation d'un régime relativement abondant.

Le mode de traitement qui admet ainsi un léger excès sur la ration minima nécessite, aussi bien que le précédent, la surveillance du médecin, et l'on ne doit pas dire, comme les partisans du régime restreint à tout prix en ont accusé leurs adversaires, que cette façon de faire laisse libre cours à la gourmandise du malade.

II. LA RÉPARTITION DES ÉLÉMENTS DU RÉGIME entre les différents groupes d'aliments est également l'objet de nombreuses controverses. Là encore, une longue discussion nous paraîtrait sorti du cadre que nous nous sommes fixé.

On donne, en général, pour un diabétique moyen, de 60 kilogrammes environ :

75 à 100 grammes par jour d'hydrates de carbone ;

1 gramme par kilogramme et par jour (soit environ 60 grammes par jour) de matières albuminoïdes ; et l'on complète la ration calorifique nécessaire avec des graisses, sans toutefois dépasser l'expression :

$$\text{Graisses} < 2 \text{ Hydrates de Carbone} + \frac{\text{Protéines}}{2}.$$

Le principe de ce régime est dû à WOODYATT [1370]. Des tableaux publiés dans tous les manuels de diététique, ou même fournis par les fabricants d'insuline, mettent facilement à la portée des praticiens les calculs de régime.

La ration *hydrocarbonée* du régime de WOODYATT est considérée comme faible par quelques auteurs. CHABANIER [262 et 269], qui voit surtout le danger du diabète dans l'acidose, augmente, dans la ration quotidienne, la part faite aux hydrates de carbone et l'amène à 120 à 160 grammes.

La ration en *graisses* a été étudiée spécialement par ALLEN [47, 49 et 53]. A valeur équivalente en calories, les graisses nécessitent beaucoup plus d'insuline que les hydrates de carbone, d'où l'intérêt d'un régime assez peu chargé en corps gras. POULTON [1116] conseille néanmoins d'augmenter la ration de graisses chez le sujet qui travaille physiquement.

La ration *albuminoïde* doit tenir compte de l'état de dénutrition azotée du sujet. Un grand nombre d'auteurs étrangers insistent sur l'équilibre nécessaire dans la répartition du régime entre corps céto-gènes (acides gras provenant non seulement des graisses, mais des matières albuminoïdes) et corps anticétogéniques (glucose des hydrates de carbone et des matières albuminoïdes). Cette notion de balance « $\frac{\text{kétogénic}}{\text{antikétogénic}}$ » est remplacée en France par la notion de régime équilibré, établie par DESGREZ, BIERRY et RATHERY [364 et 366], et montrant la nécessité, non seulement d'un équilibre cétogène-anticétogène, mais d'une harmonie entre les 3 composants du régime.

Au régime équilibré et à l'insuline, les précédents auteurs ajoutent avantageusement la vitamine B [360], dont ils ont constaté les heureux effets dans le diabète, et la substitution au moins partielle du lévulose au glucose [357]. Comme nous l'avons vu plus haut, et comme on le sait depuis KILZ [715], le diabétique est en effet susceptible d'utiliser le lévulose.

Enfin, comme le font remarquer FALTA [431] et ses collaborateurs, l'esprit clinique doit l'emporter sur les tendances trop schématiques de certains auteurs américains.

d. Avenir ultérieur du traitement. Dans la plupart des cas, le traitement par l'insuline est un traitement de très longue haleine, à continuer indéfiniment. Quelques éventualités sont à envisager, en dehors des complications proprement dites, étudiées plus haut :

Aggravation du diabète. — La glycosurie augmente, la dose

d'insuline et le régime restant constants. Il convient alors, soit de restreindre le régime, s'il n'y a pas menace d'acidose ; soit, dans le cas contraire, d'augmenter la dose d'insuline.

Amélioration du diabète. — Tout en surveillant soigneusement le régime, l'insuline pourra être diminuée progressivement, avec la même lenteur qu'elle a été augmentée lors de l'institution du traitement, et même plus lentement. La suppression brusque de l'insuline peut en effet causer des désastres.

BLUM, CARLIER et SCHWAB [176] ont particulièrement insisté sur ce fait, illustré de plusieurs observations et interprété de la façon suivante : le diabétique, primitivement émacié, a pu, grâce au traitement, refaire ses réserves, non seulement en hydrates de carbone, mais encore en graisses et en protéines. L'insuline vient-elle à manquer brusquement, les hydrates de carbone ne sont plus brûlés, et par contre, l'abondance des matériaux cétoènes (acides gras provenant des graisses et des protéines), permet une acidose foudroyante, impossible chez un malade épuisé par la fonte progressive de ses réserves grasses et protéiques. Il faut donc assurer aux diabétiques des disponibilités en insuline et les avertir du danger qu'il y aurait pour eux de cesser brusquement le traitement.

Dans le cas où l'insuline fait défaut, le sujet est à considérer comme en imminence de coma et à soumettre au traitement alcalin intensif.

Pour des raisons du même ordre, au cours de la « désinsulination », comme on a pu l'écrire, il faut surveiller l'acidose possible, la prévenir par restriction du régime en graisses et protéiques, par élévation du taux des hydrates de carbone dans la ration, et si l'acidose apparaît, par augmentation légère des doses d'insuline sans attendre les accidents.

TRAITEMENT DISCONTINU. — Dans la majorité des cas, avons-nous dit, le traitement est continu. Cependant, certains auteurs ont préconisé des traitements discontinus, et CHABANIER [260 et 262], en particulier, a proposé un « traitement de fond » en deux temps, comparable au traitement de la syphilis, et comportant d'abord une cure d'attaque, puis une série discontinue de cures d'entretien à intervalles variables suivant la gravité du diabète. La première série (cure d'attaque) est menée avec des doses fortes : 80 unités par jour pour un diabète moyennement grave, en deux injections par jour, avec un régime

riche en hydrates de carbone et largement suffisant pour atteindre ou même dépasser les besoins énergétiques du malade. Les critères, permettant au clinicien de surveiller la cure, sont : l'acétonurie, la glycosurie et l'état général. Quand le malade, après disparition de l'acétonurie, puis de la glycosurie, a repris un bon état général, on peut songer à diminuer, puis à cesser l'insuline, avec les précautions indiquées plus haut et une surveillance portant principalement sur l'apparition de la glycosurie.

L'absence de glycosurie persiste un certain temps après la cessation de l'insuline, surtout si le régime a été convenablement restreint. Quand elle réapparaît, ou même sans l'attendre, le malade reçoit une nouvelle série de piqûres, à dosage moins élevé, avec régime moins riche que lors de la cure d'attaque, plus chargé cependant que dans l'intervalle des cures. Ces cures d'entretien peuvent être renouvelées avec avantage plusieurs fois dans l'année, pendant 15 à 30 jours chacune, séparées par des périodes de repos de 1 à 2 mois et même plus.

Par ce procédé, dit CHABANIER, le malade conserve une existence presque normale, son état général est bon, et l'on peut voir augmenter sa tolérance hydrocarbonée. L'auteur se défend bien d'avoir parlé d'une guérison du diabète par son procédé.

NIXON [1032], en Angleterre, UMBER et ROSENBERG [1293], en Allemagne, ROJO [1153], en Amérique latine, envisagent d'une manière assez semblable le traitement du diabète.

INCIDENTS ET ACCIDENTS AU COURS DU TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR L'INSULINE

Ces accidents, très rares d'ailleurs, peuvent être de deux ordres : les uns non spécifiques et dus vraisemblablement aux impuretés d'un produit encore mal défini ; les autres, spécifiques, et dus à l'hypoglycémie, ou aux modifications humorales qui l'accompagnent.

1. — *Des accidents non spécifiques.* — La plupart peuvent être évités par l'emploi d'un produit suffisamment purifié et par l'asepsie de l'injection.

STILLWELL [1244] a conseillé la neutralisation extemporanée de l'insuline, au moment même de l'emploi, par une solution stérilisée de bicarbonate de soude.

Les insulines actuelles ne donnent plus de réactions douloureuses

dues à l'excès d'acide, de sels neutres ou d'antiseptiques, plus d'œdème local, de rougeur locale, ou même d'abcès comme les préparations mal désalbuminées ou mal stérilisées du début.

Pour la même raison, meilleure purification, les réactions générales, dont la plus fréquente était l'urticaire, ne se rencontrent plus qu'exceptionnellement.

Cependant, dans un cas d'hypersensibilité cutanée à l'insuline, rapporté par LEREBoullet [823], les réactions furent telles que le traitement dut être interrompu, et que la malade, une enfant de 4 ans, ne put être sauvée. Malgré la variété des insulines employées, d'ailleurs purifiées les unes et les autres, les accidents étaient surtout cutanés : rougeur, œdème, aspect pseudo-phlegmoneux au lieu de l'injection, urticaire, érythèmes variés, fugaces, développés sur un fond d'érythrodermie œdémateuse et accompagnés d'une fièvre élevée et d'un mauvais état général.

Ces faits, répétons-le, sont exceptionnels, et dans l'immense majorité des cas, les injections d'insuline ne présentent pas plus d'inconvénient local qu'une piqûre hypodermique quelconque.

2. — *Des accidents spécifiques* possibles au cours du traitement par l'insuline, les plus importants et les plus redoutés sont les accidents d'hypoglycémie. Leur pathogénie a été longuement envisagée plus haut. Une bonne description clinique en a été donnée par MACLEAN [892] :

« Très variables suivant les malades et même pour un même malade, ils consistent généralement en congestion de la face avec transpiration souvent suivie de pâleur. Les sueurs sont très marquées. Il y a souvent sensation de constriction de la gorge ou de la poitrine. Le malade a des étourdissements, une sensation de faiblesse physique. Les membres sont froids. Quelquefois, le premier signe observé est la pâleur de la face. D'autres fois, le premier symptôme est la sensation de nervosité, ou une trémulation nette, si bien que le malade ne peut coordonner ses mouvements. S'il tente d'écrire, il étale sur le papier.

« Dans les cas légers, les signes sont uniquement subjectifs : nervosité, sensation de malheur imminent, appréhension que le malade ne peut expliquer, ou sensation brusque de faiblesse.

« Chez les enfants, le pouls est accéléré.

« Si l'on n'intervient pas, les symptômes nerveux deviennent extrêmes, avec anxiété intense, troubles émotionnels prononcés.

Dans les cas très graves, il peut y avoir aphasie sensorielle et motrice, délire, confusion, collapsus et syncope, aboutissant à un état d'inconscience. Les convulsions, si fréquentes chez l'animal, sont rares chez l'homme. Il y a quelquefois une augmentation marquée du tonus musculaire avec état cataleptique passager dans la période de retour du malade à l'état conscient ».

Dans certains cas, le praticien peut être embarrassé pour différencier, chez un diabétique traité par l'insuline, le coma diabétique du coma hypoglycémique.

POULTON [1116], dont nous avons rapporté plus haut la statistique au sujet des signes observés dans l'hypoglycémie par l'insuline, a donné les éléments de ce diagnostic :

Dans le coma diabétique, la respiration est profonde, son rythme est modifié ; le pouls est faible ; il y a hypotension des globes oculaires ; enfin l'urine contient du sucre et donne les réactions de l'acétone et de l'acide acétyl-acétique.

Dans le coma hypoglycémique, la respiration est superficielle, son rythme est peu modifié ; le pouls est plein, bondissant, les veines sont turgescents ; le sujet présente des sueurs profuses ; on peut voir de l'œdème du poumon. Il n'y a bien entendu pas de sucre dans l'urine.

Le traitement du syndrome hypoglycémique est simple : administration de glucose sous forme d'un peu de sirop, de limonade ou de jus d'orange, que le malade boit dès les premiers signes ; si le sujet a perdu connaissance, injection sous-cutanée, ou même intraveineuse, de sérum glucosé isotonique ou mieux hypertonique. S'il s'agit d'un diabétique en traitement depuis un certain temps, dont les réserves ont pu se reconstituer déjà, l'injection d'adrénaline sera d'un heureux effet (1/2 ou 1 milligramme sous la peau).

La facilité très grande avec laquelle ces accidents sont jugulés rend très rares les observations d'hypoglycémies graves (PETTY et KNOBE [1093], EMMONS [418]). Quant aux cas mortels signalés, ils ne sont que deux ou trois, et remontent au début de l'emploi de l'insuline. La crainte de ces accidents ne doit donc en aucune façon faire tort à l'emploi de l'insuline. Un peu de prudence dans l'établissement des doses, l'observation exacte des prescriptions, et surtout la précaution de faire suivre l'injection d'un repas assez copieux, évitent l'occurrence de l'hypoglycémie.

La persistance d'une glycosurie légère comme marge de sécurité est une sauvegarde à peu près certaine.

Si l'on préfère garder le malade complètement aglycosurique, une plus grande prudence est nécessaire. Il ne court cependant aucun danger s'il est averti des symptômes prémonitoires, et s'il a toujours à sa portée une solution glucosée ou simplement quelques morceaux de sucre, dont l'ingestion suffira pour faire cesser l'hypoglycémie avant qu'elle ait pris un caractère dangereux.

Pour être complet, nous devons pourtant signaler qu'il existe des cas où le traitement glucosé ou l'adrénaline se sont montrés incapables d'arrêter une intoxication par l'insuline.

БЕЧК [129] a rapporté l'observation d'un malade sauvé du coma par l'insuline, resté hyperglycémique malgré l'administration quotidienne de 50 unités, et qui, brusquement, après une injection de 15 unités seulement, devint hypoglycémique et mourut malgré l'injection de glucose et d'adrénaline.

BORNSTEIN et HOLM [200] ont publié un cas analogue d'intoxication mortelle par l'insuline chez un sujet non diabétique, en dépit du traitement par le glucose et l'adrénaline. D'après la description donnée par les auteurs, il ne paraît d'ailleurs nullement certain que les patients aient succombé à l'hypoglycémie et non pas à un phénomène différent de l'action spécifique de l'insuline.

Enfin, l'insuline, surtout à haute dose et accompagnée de bicarbonate de soude, provoque surtout la formation d'œdèmes d'une pathogénie jusqu'ici obscure, discutée plus haut (voir p. 272). FABER [426] a observé un cas d'œdème pulmonaire au cours du traitement d'une diabétique par l'insuline.

C. — RÉSULTATS DU TRAITEMENT PAR L'INSULINE

a. — Résultats immédiats. — Sur ce point, l'unanimité est faite parmi les auteurs : les résultats immédiats de l'insuline rangent ce moyen thérapeutique parmi les plus puissants et les plus réguliers que nous possédions.

Dans le coma diabétique confirmé, presque assurément mortel avant l'insuline, on obtient une bonne moitié de résurrections véritables, au moins passagères. Ici, en effet, les tissus sont trop gravement altérés pour que l'insuline, en supprimant la cause du trouble initial, permette le retour à la normale de fonctions profondément et secondairement troublées. Souvent, par exemple, le cœur fait brusquement défaut et le malade, sorti du coma, meurt subitement de syncope.

Le coma diabétique imminent est le grand triomphe de l'insuline. Non seulement, elle évite l'évolution vers le coma, mais elle ramène le malade vers le diabète léger, puis vers un état voisin de la normale.

Il en est de même pour le diabète grave et surtout pour le « diabète maigre », juvénile, du type « pancréatique » de LANGEREAUX. Tous les articles cliniques sur l'insuline décrivent à peu près dans les mêmes termes l'amélioration : disparition de l'acétonurie, de l'acétonémie, de l'acidose ; élévation de la réserve alcaline ; disparition de la glycosurie, de la polyurie, de la polydipsie, de la polyphagie ; amélioration considérable de l'état général, avec sensation de mieux-être, retour des forces, reprise du poids, parfois très brusque en raison des œdèmes superficiels ou tissulaires profonds.

Les résultats sont particulièrement frappants dans le diabète infantile : à quelques mois d'intervalle, le sujet n'est pas reconnaissable : d'un cachectique moribond, l'insuline fait un bel enfant vigoureux et animé.

Enfin, les complications diabétiques sont supprimées ou améliorées par l'insuline, pourvu qu'elles ne correspondent pas à des lésions définitives.

Dans la gangrène, par exemple, l'insuline permet la formation d'un sillon d'élimination, et surtout avec l'aide de l'air chaud, la transformation en gangrène sèche.

L'usage de l'insuline a considérablement amélioré le pronostic autrefois si sévère des interventions chirurgicales chez le diabétique.

Nous ne reviendrons pas sur la facilité avec laquelle l'insuline efface les accidents ou incidents, comme furoncles, névrites, algies, prurits et autres inconvénients du diabète.

b. — Les résultats éloignés sont plus douteux. Nous avons vu précédemment les cliniciens considérer le traitement par l'insuline comme un traitement définitif, à poursuivre indéfiniment, de façon continue ou discontinue, dans la plupart des cas.

Au bout de quelques jours, après l'interruption des piqûres, les symptômes diabétiques réapparaissent, et progressivement, reprennent le même caractère de gravité qu'avant l'institution du traitement.

Tel est le cas général. Telle est l'idée qu'il faut donner aux malades de leur avenir avant le début du traitement, si on veut leur éviter des déceptions cruelles.

D'où les formules si souvent répétées : « L'insuline ne guérit pas

le diabète. Le diable est maîtrisé, il n'est pas vaincu » (JOSLIN [655]).

Cependant, dans un certain nombre de cas, la question d'une amélioration sinon définitive, au moins durable, a pu se poser devant les résultats obtenus.

Du point de vue théorique, la chose n'est pas impossible, en s'appuyant surtout des travaux d'ALLEN [38]. S'il est vrai que le diabète soit lié à une lésion au moins fonctionnelle des cellules insulaires β , et que le trouble s'exagère par leur surmenage, d'où le caractère progressif de l'affection, on peut concevoir un effet durable du traitement par l'insuline. Associée surtout à un régime qui ne soit pas excessif, et ajustée dans le temps de façon à éviter au maximum l'hyperglycémie alimentaire, l'insuline ramène la glycémie à un niveau voisin de la normale, et met ainsi au repos l'appareil endocrinien du pancréas.

Le moins qu'on puisse attendre de cette circonstance est l'arrêt de la progression du diabète.

L'expérience ayant montré la puissance de régénération du tissu insulaire, on peut même espérer qu'en maintenant assez longtemps la glycémie normale ou subnormale, les cellules lésées redeviendront saines ou seront remplacées par des cellules homologues de nouvelle formation.

Cette hypothèse n'est évidemment pas à envisager dans les diabètes anciens, où le tissu insulaire est définitivement altéré, fonctionnellement détruit, et dépourvu à coup sûr de toute faculté de régénération. Dans ce cas, l'insuline peut prolonger la vie, la rendre plus tolérable, mais au prix d'injections quotidiennes, dont la cessation ou même la réduction ne peuvent être espérées (DALE [348]).

Par contre, cette conception sur l'effet du traitement par l'insuline se défend très bien dans les cas de diabète récent, n'ayant pas atteint un trop grand degré de gravité, chez les diabétiques, jeunes, et surtout chez les enfants, dont la maladie présente un caractère si nettement progressif. CHABANIER [262] émet en outre l'hypothèse d'une action de stimulation qu'exercerait l'insuline sur le tissu dont elle provient, action qui s'ajouterait à l'effet de substitution universellement reconnu.

En réalité, les résultats sont encore bien minimes au regard de si belles espérances. Les observations les plus nettes concernent l'arrêt du caractère progressif de beaucoup de diabètes : dans la plus grande partie des cas, le diabète, qui allait en s'aggravant, malgré le régime, marque le pas sous l'influence de l'insuline, c'est-à-dire

qu'à régime égal et à posologie égale d'insuline, la glycémie ne s'élève pas, la glycosurie n'apparaît pas si on l'a supprimée, ou n'augmente pas si on l'a conservée comme « marge de sécurité ». L'aggravation du diabète, sans insuline, progresse par poussées successives. L'insuline, pour le moins, espace, puis, en général, supprime ces poussées d'insuffisance pancréatique aiguë (CHABANIER [270]). Pourtant, tous les auteurs l'ont signalé, le diabète peut continuer à s'aggraver malgré l'insuline, dont on doit augmenter la posologie pour maintenir le sujet aglycosurique (3 cas d'ALLEN et SHERILL [55]).

Les observations concernant une amélioration durable ou définitive de la tolérance hydrocarbonée sont plus rares que celles d'une simple stabilisation du diabète. Un certain nombre d'entre elles sont pourtant indubitables. BANTING, CAMPBELL et FLETCHER [110] notent dès 1922 que dans plusieurs cas, à doses égales d'insuline, la ration d'hydrates de carbone a pu être augmentée de 20 à 30 grammes, sans aggravation de la glycosurie.

Chez un diabétique, la ration d'hydrates de carbone, portée de 34 à 60 grammes, put être maintenue à ce taux sans glycosurie, malgré la réduction de l'insuline à la moitié des doses initiales.

Chez un malade de COWIE et PARSONS [330], il fallait au début du traitement 60 unités d'insuline pour utiliser les 70 grammes d'hydrates de carbone de la ration quotidienne. Progressivement, ce malade est arrivé à utiliser 85 grammes d'hydrates de carbone avec 2 unités seulement par jour : 1 avant chacun des principaux repas.

OLMSTED et KAHN [1047], CHABANIER, LOBO-ONELL et LEBERT [262 et 265], BLUM, CARLIER et SCHWAB [178], LEYTON [839], MAC PHEDRAN et BANTING [913], FALTA [430], POLLAK [1110], et d'autres encore, rapportent des observations du même ordre, où l'on a pu, soit augmenter le régime de 300 calories et plus, soit diminuer les doses d'insuline, les malades restant aglycosuriques.

GUDEMANN [542] cite 3 cas d'amélioration durable, la glycémie passant à jeun de 0,38 à 0,20 pour 100 chez le premier; de 0,23 à 0,18 chez le second; de 0,16 à 0,09 chez le troisième, et chez ce dernier, plus de 3 mois après la cessation du traitement.

Enfin, ULRICH [1291] rapporte l'observation suivante, en faveur de la méthode qu'il préconise (maintenir le malade à la limite des accidents hypoglycémiques, avec une glycémie nettement subnormale permettant le repos et la restauration des cellules insulaires):

Chez un diabétique jeune, l'insuline, donnée à doses moyennes (30 unités), ne parvenait pas à faire disparaître la glycosurie, ni à

abaisser la glycémie au-dessous de 0,308 pour 100. La dose d'insuline fut alors portée à 45 unités et le malade maintenu 4 mois en hypoglycémie constante.

Progressivement, l'insuline fut réduite, puis supprimée : non seulement la glycosurie ne reparut pas, mais le régime put être augmenté, et la ration en hydrates de carbone portée à 3 fois sa valeur initiale, sans que la glycémie à jeun fût élevée au-dessus de la normale.

Les cas aussi favorables sont malheureusement fort rares, même en médecine infantile.

Au point de vue d'une action durable et surtout d'une action définitive, l'insuline n'a jusqu'ici donné que des conclusions insuffisantes dans leur ensemble. Il est permis néanmoins d'espérer que l'observation ultérieure de beaucoup de malades encore en traitement apportera des résultats favorables à un effet prolongé ou même définitif du traitement par l'insuline.

Pour apprécier la valeur de la sécrétion d'insuline endogène par le pancréas des malades en traitement, AMBARD, SCHMIDT et ARNOV-LYEVITCH [63] ont proposé de mesurer leur « glycémie critique » (Voir CHABANIER [258]). En effet, d'après la théorie défendue par ces auteurs, l'insulinémie nécessaire pour assurer une certaine combustion du sucre est fonction d'un élément de base qu'évalue la glycémie critique. L'abaissement durable de la glycémie critique serait une preuve de l'amélioration durable de la fonction pancréatique du malade traité.

En fait, les malades soumis aux « cures d'insuline » de CHABANIER présentent fréquemment un abaissement durable et peut-être définitif de la « glycémie critique ».

c. — *Échecs.* — Enfin, l'insuline a parfois échoué :

α. — Parmi ces échecs, certains portent sur des cas de diabète d'origine non pancréatique. Comme le fait justement remarquer LEYTON [838], il importe de ne pas oublier qu'en dehors de l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas, beaucoup de causes peuvent déterminer le diabète. Il existe des diabètes d'origine nerveuse, d'origine endocrinienne, d'origine hépatique; et dès 1904, le P^r GILBERT [769], posant les indications de l'opothérapie pancréatique, faisait le départ entre les diabètes par « hyperhépatie », susceptibles d'être améliorés par les extraits pancréatiques, et les diabètes par

« hypohépatie », vis-à-vis desquels l'opothérapie pancréatique devait céder la place à l'opothérapie hépatique.

A ce groupe de diabètes non pancréatiques, nous rapporterons entre autres les échecs signalés par M. LABBÉ [723] dans un cas de coma hépatique avec cirrhose intense et dégénérescence graisseuse et pigmentaire des cellules hépatiques; par VEDEL, BAUMEL et PAGES [1300] et par LEECH [783], dans des cas de diabète bronzé; par MAHLER et PASTERNY [918], dans un cas de syndrome pluriglandulaire avec diabète; par POLLAK [1110], chez un diabétique avec poly-névrite et goitre toxique; par FALTA [429] et par BASH [119], dans un cas de diabète d'origine probablement endocrinienne, en raison des symptômes signalés par les auteurs comme accompagnant le diabète.

3. — Le traitement par l'insuline peut d'ailleurs échouer dans des cas de diabète rapportés en toute vraisemblance à l'insuffisance pancréatique. Comme le fait remarquer justement HALLION [351], si peu satisfaisante que soit la chose pour notre orgueil thérapeutique, elle n'étonne pas celui qui a expérimenté de façon un peu suivie l'action de l'insuline sur le lapin, et observé les différences considérables de réaction entre ces animaux. Qu'y a-t-il donc de surprenant à ce que les malades, plus inégaux encore entre eux que les sujets sains, présentent des réactions extrêmement différentes à un produit dont l'effet est parfois si capricieux chez l'animal normal. On doit dire cependant que dans l'ensemble, ces cas réfractaires sont exceptionnels, et que l'immense majorité des diabétiques tire grand bénéfice du traitement par l'insuline.

En conclusion, si malheureusement l'insuline ne guérit pas le diabète, elle est pourtant un des moyens thérapeutiques les plus puissants que nous connaissions : l'insuline sauve la vie du diabétique grave, le protège des complications et, sous la réserve d'un régime convenable, lui permet une existence sensiblement normale. On peut enfin espérer d'elle, dans certains cas du moins, un effet de restauration définitive de la fonction lésée.

II. — L'INSULINE EN DEHORS DU DIABÈTE

L'action particulièrement heureuse de l'insuline sur l'acidose diabétique a porté les auteurs à l'essayer dans des cas d'acidose non diabétique. La rapidité avec laquelle l'insuline, surtout additionnée

de glucose, paraît brûler les corps cétoniques et cétoènes, permettait d'espérer de bons résultats dans toutes les toxémies où l'acidose semble jouer le rôle capital.

Disons de suite que les faits ont justifié cette manière de voir et montré l'efficacité de l'insuline dans tous les états acidotiques, même non diabétiques.

L'insuline a été également essayée dans un certain nombre d'états endocriniens ou même de dystrophies avec des résultats d'ailleurs plus discutables.

1° — L'INSULINE DANS LES ÉTATS ACIDOTIQUES

Bien résumées dans une revue générale de CHEINISSE [283], les indications de l'insuline dans l'acidose non diabétique peuvent tenir sous deux chefs :

a. — L'acidose traumatique ou infectieuse ; l'état de shock.

— Préconisé par THALHIMER [1257], par FISHER et SNELL [440 et 441], par GINSBERG [509], le traitement par l'insuline, surtout en association avec le glucose, permet de juguler très rapidement l'acidose qui s'installe après un traumatisme violent ou une infection grave.

GINSBERG [509] rapporte le cas d'un enfant de 11 ans, non diabétique, qui, après un traumatisme violent (fracture et contusion), présentait une acidose intense, et dont l'issue semblait fatale, si le sujet n'avait été guéri en quelques jours par l'administration combinée de glucose et d'insuline.

L'application de l'insuline est surtout intéressante au cas du shock chirurgical : L'acidose peut tenir ici à des raisons multiples : les unes antérieures à l'acte chirurgical, toxi-infection par la maladie en traitement, jeûne préopératoire ; les autres consécutives à l'intervention, acidose par l'anesthésique, shock opératoire proprement dit. A ce point de vue, il est intéressant de traiter le malade non pas seulement après l'intervention, mais de faire précéder celle-ci d'une administration d'insuline et de glucose. Suivant FISHER et SNELL [441], le traitement intensif comprend l'injection lente de 1/2 à 1 litre de solution de glucose à 10 pour 100, poussée très lentement (1 heure), accompagnée d'insuline à raison d'une unité clinique par 2 ou 3 grammes de glucose administré. La moitié de la dose d'insuline est injectée 5 minutes après le début ; la seconde moitié, à la fin de l'injection de glucose.

Comme exemple des résultats ainsi obtenus, nous citerons le cas suivant, rapporté par FISHER et SNELL [440].

Un malade atteint d'appendicite gangréneuse présentait une acidose intense. Traité par injection de 500 centimètres cubes de solution de glucose à 10 pour 100, de 20 unités d'insuline, puis de 20 autres unités d'insuline, le malade reçut de nouveau, 2 heures après, 500 centimètres cubes de glucose et 15 unités d'insuline. Au bout de 3 heures, l'acétonurie avait cessé. Un nouveau traitement précéda l'intervention, suivie de guérison définitive. Par une injection de 6 unités d'insuline, KORITSCHER [703] a pu sauver un nourrisson de 6 semaines, atteint d'une intoxication alimentaire grave, et déjà moribond.

b. — Les vomissements incoercibles de la grossesse. — Quand les vomissements de la femme gravide, même non diabétique, prennent un certain caractère de fréquence, la malade présente des signes d'acidose avec acétonurie et diminution profonde de la réserve alcaline, état que THALHIMER [1258] rapporte à une sorte de cercle vicieux : les vomissements mettent l'organisme en état d' inanition, d'où acidose favorisée par l'état toxi-infectieux ; en retour, l'acidose provoque des vomissements et ainsi de suite.

En supprimant l'acidose, l'insuline associée au glucose permet de rompre ce cercle et de ramener la malade à la normale.

En 1924, THALHIMER [1258] a rapporté 8 observations favorables. Les malades recevaient 1 litre de solution glucosée à 10 pour 100 et 30 unités d'insuline en 3 fois. Ces doses prévoient un léger excès de glucose sur l'équivalent théorique, pour prévenir toute éventualité de symptômes hypoglycémiques. Non seulement, l'acétone, l'acide acétylacétique et l'acide β -oxybutyrique ont disparu de l'urine, avec relèvement de la réserve alcaline du plasma, mais les vomissements ont cessé, à condition de maintenir les malades à un régime suffisamment riche en hydrates de carbone.

Un cas également heureux a été présenté à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie (LEQUEUX, WEIL, LAUDAT [820]).

2° ESSAIS DE TRAITEMENT PAR L'INSULINE DE DIVERS ÉTATS ENDOCRINIENS OU DYSTROPHIQUES

a. — Goître exophtalmique. — L'insuline a été employée avec succès par GOFFIN [523] dans la maladie de Basedow. Avec des doses d'insuline de l'ordre de 10 unités par jour, des basedowiens ont vu leurs

signes fonctionnels heureusement modifiés : disparition de la dyspnée, du tremblement, du signe de De Graefe.

MERKLEN, WOLFF et KAYSER [966] observèrent la disparition des signes d'hyperthyroïdie en même temps que du diabète chez une basedowienne diabétique : le pouls se ralentit, les bouffées de chaleur, les transpirations disparurent, le facies perdit son aspect hagard, le psychisme redevint normal.

LÉPINE et PARTURIER [788] ont vu, chez un basedowien soumis à un traitement comportant une série de 10 piqûres de 15 unités cliniques d'insuline, le volume du corps thyroïde diminuer notablement et l'état clinique s'améliorer : diminution de l'exophtalmie, meilleure occlusion des paupières, parallélisme des mouvements des paupières et de ceux des globes oculaires, convergence normale, réapparition du réflexe rotulien, stabilisation du pouls à 64, retour de la glycémie et du métabolisme à la normale, amélioration du caractère.

LAWRENCE [779] a présenté 4 cas de goître exophtalmique grave traités par de fortes doses d'insuline (60 à 100 unités par jour). Deux des malades furent très améliorés à tous égards. Les deux autres, porteurs d'un véritable adénome toxique de la thyroïde, ne retirèrent du traitement aucun bénéfice important.

L'explication de ces faits demeure assez obscure. \

b. — Diabète insipide. — L'influence de l'insuline sur la fixation de l'eau par les tissus (voir plus haut, p. 272) a décidé quelques auteurs à l'employer dans le traitement du diabète insipide.

Chez un malade de VILLA [1308], l'insuline abaissa de 12 litres à 2 litres le volume d'urine émis en 24 heures, avec disparition de la polydipsie. Le traitement dut être interrompu par l'occurrence de crises hypoglycémiques graves. La polyurie ne reparut pas malgré la cessation de l'insuline.

c. — Applications diverses. — Dans un même ordre d'idées, WAGNER [1319] a essayé l'insuline associée au glucose en solution à 10 pour 100, chez un enfant de 2 ans et demi, profondément déshydraté par une colite infectieuse et une rougeole grave. L'auteur considère l'insuline comme responsable du succès, ayant permis l'utilisation endogène du sucre injecté et la fixation d'eau.

D'autre part, RICHTER [1145] a tenté de favoriser par l'insuline la fixation de glycogène hépatique chez une malade atteinte d'atrophie aiguë du foie. Après une courte amélioration, la malade succomba et l'autopsie ne montra aucune fixation de glycogène.

BARBOUR [114] dit avoir obtenu de bons résultats par administration d'insuline à des enfants non diabétiques, mais dystrophiques ou malingres, et MARRIOTT [936] a rapporté des faits du même ordre.

LÉVY-FRANKEL, JUSTER et LACROIX [835] ont appliqué l'insuline au traitement du rhumatisme.

Enfin, COWIE, PARSONS et RAPHAEL [332] auraient ramené à la normale la courbe d'utilisation du glucose chez des malades atteints de démence précoce.

Pour douteux que soient les résultats de ces dernières applications de l'insuline, en comparaison des triomphes que donne cette médication dans le traitement du diabète, il faut cependant s'attendre à voir le champ de ses indications s'étendre en dehors du diabète et spécialement vers les états de nutrition ralentie, peut-être vers « l'arthritisme » et fort probablement vers ce que le P^r GILBERT et son école ont appelé l'état « prédiabétique ».

QUATRIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

Dans les chapitres qui précèdent, nous avons vu s'établir, puis s'affirmer l'existence d'une sécrétion interne du pancréas. Les points essentiels de la démonstration peuvent être ramenés aux deux propositions suivantes :

1° — Un animal privé complètement de son pancréas présente, outre les troubles digestifs dus à l'absence de sécrétion pancréatique externe, un syndrome portant sur le métabolisme des hydrates de carbone et, secondairement au moins, sur l'ensemble du métabolisme alimentaire, syndrome ayant pour terme final, la cachexie et la mort de l'animal.

2° — Par l'administration d'extraits obtenus à partir de pancréas entiers, et mieux encore de pancréas réduits à leur tissu insulaire, tous les éléments du syndrome disparaissent et l'animal survit.

A ces extraits pancréatiques, assez purifiés pour être actifs à la dose d'une fraction de milligramme, on peut identifier, provisoirement du moins, et par commodité, le produit le plus important de la sécrétion endocrine du pancréas, en attribuer la formation au tissu des îlots de LANGERHANS et justifier, pour ces extraits, le nom d' « *Insuline* ».

Comment, et sous quelles influences se forme cette sécrétion interne ? Comment disparaît-elle de l'organisme ? Par quel mécanisme exerce-t-elle son action ? Est-elle un ferment ou une hormone ? En un mot, que sait-on, jusqu'ici, de la physiologie proprement dite de la sécrétion interne du pancréas ? Telles sont les questions que se propose d'envisager la IV^e partie de ce travail.

L'exposé fut jusqu'ici surtout analytique, chaque phénomène étant dissocié au maximum pour en présenter séparément les éléments. Les chapitres suivants seront surtout synthétiques, les faits étant assem-

blés, et les groupes reliés les uns aux autres d'après les hypothèses à discuter.

Deux chapitres nous paraissent suffire pour un tel exposé. L'un d'eux comprendra les circonstances connues de la formation, de la localisation, puis de la disparition du produit étudié. Dans l'autre seront présentées les principales hypothèses cherchant à expliquer son mode d'action et les conclusions qu'on en peut tirer sur la nature biologique du produit.

Dans un chapitre supplémentaire, nous étudierons les rapports qui paraissent unir les autres fonctions endocrines à la sécrétion interne du pancréas.

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE, MODE DE FORMATION ET DE DISPARITION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

I. — LIEU DE FORMATION

Dans un grand nombre d'expériences, nous avons vu des auteurs, comme BEST et SCOTT (143, 145, 146), WINTER et SMITH [1356], COLLIP [304, 306, 309], BEST, SMITH et SCOTT [147, 148], retirer des tissus les plus divers, normaux ou diabétiques, et même des végétaux et des micro-organismes, un produit qui, après purification, se montre capable d'abaisser la glycémie de l'animal normal ou dépancréaté, de faire disparaître chez ce dernier les symptômes diabétiques, un produit qui présente, en un mot, les propriétés caractéristiques de l'insuline pancréatique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble donc qu'on ne puisse parler proprement de la spécificité de ce produit. Il apparaît, au contraire, que cette sécrétion soit nécessaire à toute vie cellulaire possédant un métabolisme hydrocarboné actif.

Chez les vertébrés supérieurs, la non-spécificité pancréatique de l'insuline est prouvée, non seulement par les rendements assez élevés que fournissent des organes comme le thymus et les glandes salivaires (BEST et SCOTT [143], BAKER, DODDS et DICKENS [94]), mais surtout par la possibilité d'extraire le produit en quantités appréciables des tissus de l'animal dépancréaté et déjà profondément diabétique : du sang d'un chien, dont le pancréas ne pesait plus que le $1/800$ de son poids normal (18 milligrammes), et qui avait survécu 8 semaines, BEST, SMITH et SCOTT [148] ont pu encore extraire au moins 15 unités d'insuline.

1° — LOCALISATION ANATOMIQUE

Cette non spécificité étant admise pour le principe, il faut cependant reconnaître que, chez les vertébrés du moins, le pancréas paraît spécialisé dans l'élaboration du produit, ce que prouvent les hauts rendements obtenus à partir de cet organe. Ces rendements, à égalité de méthode d'extraction, dépassent de beaucoup ceux qu'on a pu obtenir avec d'autres organes. Aussi l'industrie, pour laquelle le rendement est une question si importante, n'utilise-t-elle pratiquement, comme matière première, que le pancréas des animaux de boucherie.

Non spécificité et spécialisation du pancréas ne s'opposent d'ailleurs pas, et nombreux sont les exemples de faits semblables en biologie. On peut même dire qu'ils sont la règle pour les fonctions élémentaires, et la régulation du métabolisme hydrocarboné en est une au plus haut degré. Nul ne songe à nier la spécialisation de la muqueuse gastrique dans la sécrétion de la pepsine, et l'on sait pourtant combien est général le pouvoir pepsique des tissus actifs. Très nombreuses sont, même chez les vertébrés supérieurs, les cellules capables de mouvement : il est pourtant impossible de nier que les muscles squelettiques ne soient spécialisés dans ce sens.

La prépondérance du pancréas, dans l'élaboration du produit qui nous intéresse, est prouvée par l'apparition du diabète chez l'animal dépancréaté, et confirmée par la disparition des symptômes diabétiques dès qu'on administre les extraits fournis par le pancréas avec un rendement non égalé.

Toutefois, l'extraction d'insuline en quantité appréciable à partir de tissus autres que le pancréas et même de tissu diabétique, ainsi que l'hyperglycémie notable et durable qui suit l'extirpation bilatérale des glandes sous-maxillaires, comme l'ont confirmé récemment encore T. et M. CAHANE [234], ne sont pas sans remettre en question l'hypothèse des suppléances, envisagée plus haut (p. 72), et résolue jusqu'ici par la négative (SIMONNET et PÉNAU [1081]).

Nous admettons ici que, sans y être absolument et exclusivement localisée, la sécrétion interne qui fait l'objet de notre étude est d'origine pancréatique, du moins chez les vertébrés supérieurs.

2° — LOCALISATION HISTOLOGIQUE

Nous avons vu plus haut (II^e Partie), à propos de la démonstration histologique d'une sécrétion interne pancréatique, comment s'était confirmée la notion établie par LAGUESSE d'une origine insulaire de

la sécrétion interne. Cette localisation a été précisée au moyen de la méthode de coloration *intra vitam* de BENSLEY, reprise par ALLEN [38 et 45] et par MACLEOD [904], et rapportée aux cellules β de LANE. Ces cellules, en effet, sont particulièrement et primitivement affectées par la dégénérescence quand le surmenage provoqué d'un pancréas, déjà diminué par exérèse partielle, détermine l'apparition du diabète.

Malgré les réserves d'auteurs comme SEYFARTH [1212], il semble que l'origine histologique du produit qui nous intéresse ait été parfaitement démontrée par MACLEOD [899], chez les Poissons Téléostéens. Comme nous l'avons signalé plus haut, tissu acineux et tissu insulaire sont, chez ces animaux, pratiquement distincts. Le tissu acineux pur forme un pancréas digestif. Le tissu insulaire, à peine traversé de quelques travées acineuses, d'ailleurs dépourvues de conduits excréteurs, forme les « Ilots principaux ». MACLEOD n'a trouvé à ces extraits de pancréas digestif aucune activité sur la glycémie, aucune des propriétés caractéristiques de l'insuline. Les ilots principaux, au contraire, traités par la même méthode, lui ont fourni de l'insuline avec un rendement exceptionnellement élevé.

L'origine insulaire de la sécrétion interne pancréatique est également confirmée par l'expérience qui sert de point de départ à BANTING et à BEST [100] : activité des extraits obtenus à partir de pancréas réduits à leur tissu insulaire, par sclérose, après ligature des conduits excréteurs.

En résumé, il est donc permis de considérer que l'insuline mérite son nom, et de localiser sa formation au niveau des ilots endocrines, et, plus spécialement, des cellules β de LANE et de BENSLEY.

II. — AGENTS QUI INFLUENT SUR L'ACTIVITÉ ENDOCRINE DU PANCRÉAS

Dans l'ignorance où nous sommes encore de la composition et même de la nature exacte du produit de la sécrétion interne du pancréas, il ne peut être question d'envisager quels éléments chimiques lui donnent naissance. Nous examinerons ici les notions acquises sur les diverses influences paraissant régir la formation du produit.

1° — INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX

Les corrélations qui unissent le système nerveux, le pancréas et la glycémie ont apparu avant même que fût assurée la notion d'une

sécrétion interne du pancréas, et nous ne rappellerons pas ici les théories nerveuses du diabète pancréatique.

Déjà VON PAL [1055] en 1891, dans la pensée d'une action locale du pancréas sur le sang qui le traverse, avait découvert des rameaux splanchniques vaso-dilatateurs dont l'excitation, d'après lui, augmenterait l'activité du pancréas sur le sucre du sang, particulièrement après le repas, au moment où l'on voit le pancréas s'hyperhémier.

Après MORAT et DUFOURT [993], KAUFMANN [662 à 668, 670 et 671], HÉDON [573, 576, 580, 581] et THIROLOIX [1269] étudièrent l'influence du système nerveux sur le pancréas.

Le pancréas peut être privé de ses nerfs sans que son action anti-diabétique cesse de s'exercer (THIROLOIX [1269], ALLEN [39]).

La piqûre du 4^e ventricule est sans effet sur l'animal dont les nerfs du foie et du pancréas ont été sectionnés (KAUFMANN [667 et 668]), mais il n'y faut pas voir une action sur le pancréas, car l'animal dépancréaté réagit à la piqûre par une forte augmentation de sa glycosurie et de son hyperglycémie (HÉDON [573]).

D'après ALLEN [39], la piqûre de CL. BERNARD déclenche, chez l'animal partiellement dépancréaté, un diabète durable et mortel.

KAUFMANN [668] fait intervenir une action nerveuse sur l'histolyse générale.

L'ensemble des travaux ci-dessus est troublé par l'ignorance où l'on était, à cette époque, de la sécrétion surrénale, des actions nerveuses qui l'influencent, et des conséquences de son excitation sur la glycémie.

LÉPINE [795, 800 et 806, p. 137] a vu la faradisation des nerfs pancréatiques augmenter la glycolyse du sang de chien avec chute légère, mais nette, de la glycémie. De même, l'addition de sang pancréatique efférent, ou d'un fragment de pancréas, accélère la fermentation alcoolique d'une façon beaucoup plus nette s'ils ont été prélevés après faradisation des nerfs du pancréas (LÉPINE et MARTZ [818]).

ALLEN [39] n'a pas vu l'énervation du pancréas modifier la tolérance au sucre même chez les sujets partiellement dépancréatés.

PAULESCO [1071] fait jouer à la congestion passive du pancréas un rôle fondamental dans la pathogénie de certains diabètes. Tel serait le cas du diabète que provoquent la piqûre et la section des splanchniques. PAULESCO appuie son hypothèse du fait que les vaso-constricteurs (antipyrine, quinine) font disparaître le diabète.

Rappelons ici que BORNSTEIN [196] a observé une diminution de l'hyperglycémie diabétique après administration d'atropine.

Des faits rapportés jusqu'ici, l'ensemble est assez confus, et la conclusion ne s'impose pas. Plus nettes sont les observations récentes de DE CORRAL [325] et celles de MACLEOD [883 et 904] et de ses élèves.

DE CORRAL [325], pour éviter les actions parasites qui rendent confuses les expériences ci-dessus et incertaines leurs conclusions, excite le nerf vague du chien en aval de l'émergence des filets cardiaques, et après avoir sectionné les filets hépatiques. Dans ces conditions, l'action sur le pancréas a toutes chances d'être nette, et l'on voit effectivement cette excitation produire une hypoglycémie caractéristique, et si rapide que l'interprétation semble évidente dans le sens d'une augmentation de la sécrétion interne du pancréas.

Les nerfs étant sectionnés, la glycémie, après la fin de l'excitation, remonte, et dépasse même son niveau normal, se maintenant élevée comme si l'innervation normale était nécessaire au bon fonctionnement du pancréas endocrine.

Cette expérience tend à prouver l'existence, dans le vague, de fibres excitatrices de la sécrétion interne du pancréas. L'anatomie montre d'ailleurs, au niveau des îlots endocrines, une richesse particulière de terminaisons nerveuses, provenant, chez le chien, du pneumogastrique droit (MACLEOD [904]).

L'expérience a été reprise et confirmée depuis par MAC CORMICK, MACLEOD et O'BRIEN [883]: Chez le chien ou le lapin anesthésiés à l'éther, l'excitation du vague en aval de l'émergence des filets cardiaques détermine une chute de la glycémie. A la différence des précédents auteurs, MAC CORMICK et O'BRIEN précisent les conditions de leur expérience. Dans la plupart des cas, l'excitation fut sans effet. Quand l'hypoglycémie se produisit, elle fut temporaire, malgré l'excitation prolongée. Peut-être la qualité de l'excitation importe-t-elle : les résultats les plus nets correspondent à des cas où fut observée une chute de glycémie progressive allant, pour l'un d'eux, jusqu'à 0,07 pour 100. L'excitation était formée d'ondes induites lentes et peu intenses, longtemps répétées.

En résumé, la sécrétion interne du pancréas semble sous l'influence du système nerveux vague dont l'excitation augmente cette sécrétion, tandis que l'excitation du splanchnique (système sympathique) paraît l'inhiber.

2° — INFLUENCES DES GLANDES ENDOCRINES

Il n'est pas question d'envisager ici les relations réciproques du pancréas et des glandes endocrines (nous y consacrerons un chapitre

spécial, voir p. 442), mais l'action univoque des glandes sur l'incrétion pancréatique. Seules, les capsules surrénales ont paru exercer une action de cet ordre.

A l'origine de la question se trouve l'antagonisme supposé entre pancréas et surrénales. Nous traiterons plus loin ce point controversé.

Dans le sens d'une action de la surrénale, ou plus exactement, de l'adrénaline sur le pancréas, l'expérience invoquée est celle de *HERTER* [602], qui obtint de l'hyperglycémie et de la glycosurie chez un chien en badigeonnant directement, avec de l'adrénaline, son pancréas mis à nu. Sa conclusion d'une action locale spécifique a été réfutée par *KLEINER* et *MELTZER* [690], qui obtiennent le même résultat en injectant simplement l'adrénaline dans le péritoine de l'animal. L'hyperglycémie et la glycosurie de *HERTER* étaient donc dues simplement à l'absorption de l'adrénaline à la surface du pancréas, sans que cette absorption fût plus efficace en ce lieu qu'en un autre, et sans que l'hypothèse d'une action spécifique pût se justifier.

La question a été reprise récemment par *STEWART* et *ROGOFF* [1239 à 1243]. Les expériences ont établi les deux propositions suivantes :

α) La suppression de la sécrétion surrénale ne modifie pas l'action de l'insuline : des lapins ayant survécu à la décapsulation totale réagissent à l'insuline comme des lapins normaux [1240 à 1242] ; soumis à l'hyperglycémie morphinique, ils réagissent à l'insuline comme des animaux morphinés à surrénales intactes [1240 et 1243].

β) La présence ou l'absence des surrénales ne changent rien au diabète qui suit l'extirpation du pancréas. Pour éviter l'effet du shock intense, qui rend l'animal moribond après décapsulation totale en un temps, comme dans les expériences de *FROUIN* [475], *STEWART* et *ROGOFF* [1242] extirpent la surrénale droite, énervent la surrénale gauche et la vident de sa médullaire, à la curette, détruisant même le pôle supérieur de la corticale pour supprimer à coup sûr la voie d'excrétion de l'adrénaline. Quand l'animal est remis de l'opération, le pancréas est enlevé : le diabète apparaît exactement de la même façon que si l'on n'était pas intervenu sur les surrénales.

Il ne semble pas qu'ait été recherché l'effet, sur l'insulinémie, d'une injection d'adrénaline ou d'une transfusion de sang surrénal efférent. Malgré l'absence de cette démonstration directe, on peut, avec *STEWART* et *ROGOFF*, considérer comme sans fondement la théorie attribuant à la surrénale une influence sur le métabolisme hydrocarboné par l'intermédiaire nécessaire du pancréas.

3° — INFLUENCE DES ACTIONS VASO-MOTRICES

LÉPINE [800] avait observé que le chauffage artificiel du pancréas en place amenait, comme l'excitation de ses nerfs, une baisse très nette de la glycémie artérielle.

PAULESCO [1071] attribue aux actions vasculaires une importance capitale dans la pathogénie de certains diabètes, sans que son hypothèse s'appuie d'expériences probantes. La congestion passive de l'organe lui paraît une cause d'insuffisance pancréatique. Plus nets, et d'ailleurs différents sont les résultats de BANTING et GAIRNS [112] : des excitations, comme l'injection de streptocoques ou d'eau bouillante dans l'artère pancréatique et l'exposition de l'organe aux rayons X, ne provoquent pas le diabète ; au contraire, la glycémie devient subnormale pendant plusieurs jours, période correspondant à une hyperhémie de l'organe.

D'autre part, au cours de la digestion, on peut voir le pancréas s'hyperhémier de façon beaucoup plus intense qu'après une injection de sécrétine, active seulement sur la sécrétion externe.

BANTING et GAIRNS [112], reprenant en somme l'expérience de LÉPINE, ont alors recherché l'influence, sur la glycémie, des réactions vaso-motrices à la chaleur et au froid : le pancréas du chien, in situ, aussi bien isolé que possible des organes voisins par des lames de caoutchouc, est réchauffé par un courant d'eau chaude. La glande s'hyperhémie par vaso-dilatation : la glycémie s'abaisse, et, dans certains cas, l'hypoglycémie est assez profonde pour atteindre le taux convulsivant. Remplace-t-on le courant d'eau chaude par un courant d'eau froide, la glande s'anémie par vaso-constriction, la glycémie s'élève.

4° — RÉGULATION GLYCÉMIQUE ET SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

Il est d'observation banale qu'à l'hyperglycémie provoquée par ingestion ou injection de glucose, succède une phase d'hypoglycémie. HOMANS [620] explique le fait par une excitation de la fonction endocrine du pancréas, qui dépasse ainsi son but, et dont l'activité se modère réciproquement par l'hypoglycémie qu'elle a provoquée. En un mot, l'hyperglycémie provoquerait l'hyperfonctionnement des îlots, l'hypoglycémie en ralentirait l'activité.

Nous avons vu, au cours de la démonstration histologique, le tissu insulaire présenter des signes de surmenage au cours d'un régime

hyperglycémiant prolongé, ce qui supposait la stimulation de l'insulinogénie par le glucose (BANTING et GAIRNS [112]).

KOREFF et RIGLER [702] ont comparé la glycémie de deux séries de lapins, dont l'une recevait de l'insuline et du glucose, et l'autre, de l'insuline seule. Chez les animaux de la première série (glucose + insuline), la glycémie s'abaissa plus profondément que chez ceux de la deuxième série (insuline seule), comme si l'administration de glucose avait excité une incréation pancréatique endogène ajoutant son effet à celui de l'insuline administrée artificiellement.

Pour HERZBERG [607], le sujet normal aurait besoin du stimulus des hydrates de carbone pour produire de l'insuline.

L'expérience suivante de STAUB [1234] est également en faveur d'un effet stimulant des hydrates de carbone alimentaires sur la production d'insuline : A un diabétique furent transfusés 400 à 500 centimètres cubes de sang pris à un sujet sain, 5 heures après un repas riche en hydrates de carbone : la glycémie du diabétique fut abaissée 4 heures après la transfusion. La transfusion du sang d'un sujet à jeun depuis 24 heures se montra sans effet sur la glycémie du diabétique.

L'étude de la régulation glycémique par le pancréas endocrine a été reprise récemment par AMBARD et ses élèves avec des conclusions toutes différentes, et en partant de l'hypothèse, considérée comme démontrée, que la combustion du glucose est, à tout moment, fonction de la glycémie, toutes choses égales d'ailleurs.

Pour ces auteurs, glycémie et insulinémie sont les deux facteurs du processus régulateur de la consommation du glucose, facteurs dont le jeu est réglé, disent-ils, par un autre facteur hiérarchiquement supérieur [AMBARD, SCHMIDT et ARNOVLJEVITCH [61 et 63]].

L'adaptation du taux de la glycémie au taux de l'insulinémie est le processus régulateur de la combustion du glucose lorsque l'organisme a perdu sa liberté vis-à-vis de l'insulinémie.

L'adaptation du taux de l'insulinémie au taux de la glycémie est le processus régulateur de la combustion du glucose lorsque l'organisme a perdu sa liberté vis-à-vis de la glycémie.

La première proposition est appuyée de l'expérience suivante : Un lapin éliminant au repos une quantité suffisamment constante de CO_2 par unité de temps, on lui injecte de l'insuline : l'élimination de CO_2 s'élève, reste élevée, puis décroît pour revenir à sa valeur initiale et s'y maintenir, la glycémie étant alors de 0,05 pour 100 environ.

La deuxième proposition est appuyée du fait suivant : Un lapin in-

gère 6 grammes de sucre. L'élimination du CO_2 augmente comme précédemment, puis reste stationnaire et finalement retombe à sa valeur initiale et s'y maintient, la glycémie étant alors supérieure à 0,2 pour 100 (diminution de l'insulinémie).

Les auteurs présentent, comme confirmation, les expériences suivantes : Chez l'animal chloralosé, dont l'insuline abaisse moins la glycémie que chez l'animal normal, l'hypercombustion provoquée par l'injection d'insuline est prolongée [62].

Chez l'animal chloralosé, l'injection d'insuline élève les combustions malgré l'hypoglycémie.

Chez l'animal chloralosé, dont les combustions sont élevées par injection de glucose, l'injection d'insuline diminue les combustions, malgré le retour de la glycémie à la normale.

L'injection de glucose serait donc la raison de l'abaissement des combustions : l'injection de glucose aurait diminué l'insulinémie (ARNOVLYEVITCH [68 et 69]).

Comme on peut le voir, les conclusions d'AMBARD et de ses élèves, appuyées à vrai dire sur des raisonnements bien compliqués, s'opposent à celles de BANTING et GAIRNS. Ces derniers ont bien constaté qu'après injection d'une grande quantité de glucose, on ne peut plus caractériser l'insuline dans le sang, mais ils interprètent le fait comme un épuisement de la fonction endocrine surmenée et non pas inhibée.

Nous noterons enfin le terme de « dysinsulinisme » employé par HARRIS [553], pour caractériser les modifications pathologiques de la production d'insuline par le pancréas, dans le sens d'une hyper ou dans le sens d'une hypo-activité.

III. — VOIES D'EXCRÉTION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

A vrai dire, cette question a été envisagée dans la deuxième partie de ce travail, traitant de la recherche, dans les voies efférentes du pancréas, du produit de sa sécrétion interne. Rappelons qu'un produit antidiabétique fut caractérisé, difficilement d'ailleurs, dans le sang de la veine pancréatique, et dans la lymphe du canal thoracique (BIEDL [150], GLEY [513], MONTUORI [989], HÉDON [581 à 585, 591], BIEDL et OFFER [153]) (Voir aussi LÉPINE [806, p. 141]).

La question a été reprise à la lumière des expériences rendues possibles par la découverte de l'insuline.

L'insuline a été extraite du sang normal de l'homme, du chien, du

lapin (BANTING et BEST [102]. Le sang du lapin en convulsions hypoglycémiques contient plus d'insuline que celle qu'on lui a injectée (insuline endogène s'ajoutant à l'insuline exogène).

A la présence d'insuline dans le sang normal, confirmée par BEST, SMITH et SCOTT [147 et 148], on peut opposer son absence dans le sang de l'animal totalement dépancréaté.

L'insuline disparaît réellement du sang, du moins sous forme active, après pancréatectomie, ainsi que le prouve l'expérience suivante due à BANTING et GAIRNS [112]. Si l'on suit la glycémie d'un chien après injection de glucose, on constate une hyperglycémie, suivie de chute jusqu'à une valeur subnormale, puis un retour au taux initial. Sans interrompre l'anesthésie, l'animal est dépancréaté et l'essai est recommencé. La glycémie s'élève mais ne redescend pas : l'hyperglycémie se prolonge et rejoint celle du diabète qui se déclenche. Le glucose ne quitte donc pas spontanément l'économie. L'insuline nécessaire à sa disparition cesse rapidement d'exister dans le sang, du moins sous forme active.

Cette possibilité de deux formes de l'insuline, l'une active, l'autre inactive d'abord, mais pouvant libérer la forme active par traitement chimique, est posée plutôt que résolue par certains faits assez troublants. C'est tout d'abord la possibilité d'extraire l'insuline des tissus diabétiques (BEST, SMITH et SCOTT [147 et 148]); c'est ensuite l'inactivité ou le peu d'activité du sang pancréatique efférent en comparaison de l'activité antidiabétique des perfusats acides ou alcalins de pancréas (MURLIN [1006, 1008]). C'est enfin l'expérience suivante de BANTING et BEST [102] : Si l'on injecte, dans le péritoine du lapin normal ou de la souris, le sang du lapin insuliné et en convulsions, on n'observe pas d'hypoglycémie chez l'animal ainsi injecté, comme si l'insuline était engagée dans un complexe dont un processus particulier pourrait la libérer à la façon dont elle est libérée au cours de l'extraction chimique artificielle.

IV. — MODE DE DISPARITION DU PRODUIT DE SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS

L'insuline disparaît de la circulation. A supposer que sa production soit continue, cette disparition est nécessaire. Elle est d'ailleurs prouvée par l'expérience ci-dessus rapportée de BANTING et GAIRNS [112] : très peu de temps après la pancréatectomie totale, l'animal est

incapable d'utiliser le glucose introduit artificiellement dans sa circulation.

Comment cette disparition se produit-elle ? On ne peut envisager ici que des hypothèses (POUCHER, CORI et BOWEN [1115]).

De l'insuline a été extraite de l'urine normale de l'homme et des animaux (BANTING et BEST [102]); chez l'animal insuliné, on retrouve dans l'urine la plus grande partie de l'insuline exogène qui lui a été administrée. On peut donc songer à une élimination au moins partielle du produit de la sécrétion interne du pancréas par le rein.

D'autre part, en raison de la sensibilité de l'insuline aux agents de digestion tryptique, il n'est pas impossible de concevoir sa destruction par ces agents, lorsqu'elle est soustraite à l'action anti-tryptique bien connue du serum sanguin.

Enfin, on peut supposer que, sans être détruite ou éliminée, une partie du produit puisse être inactivée au niveau des organes, ce qui expliquerait l'extraction d'insuline à partir des tissus diabétiques : D'après BEST [141], une partie de l'insuline administrée ou produite en excès pourrait être mise en réserve dans les organes, sous une forme inactive, d'où elle serait libérée à mesure des besoins, et ce fait expliquerait l'irrégularité d'action des doses massives d'insuline.

Toutes ces hypothèses sont d'ailleurs fort incertaines.

CHAPITRE SECOND

HYPOTHÈSES SUR LA NATURE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ET SUR SON MODE D'ACTION

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons présenté, aussi méthodiquement que possible, les faits établissant que l'action du pancréas sur le métabolisme des hydrates de carbone se transmettait par les vaisseaux efférents : c'est la définition même d'une action endocrine. Nous avons éliminé l'hypothèse d'une action locale (BALDI [95]), en raison de la faible quantité de sang qui traverse le pancréas. La glycémie du sang pancréatique efférent n'est d'ailleurs pas sensiblement inférieure à celle du sang pancréatique afférent (VON PAL [1055], ARTHAUD et BUTTE [80], MARTZ [941]). Il convient cependant de noter le résultat de LÉPINE [804, p. 382] : le sang de la veine pancréatico-duodénale s'est montré, dans quelques expériences, plutôt hypoglycémique, et l'observation de CLARK [285] : « Quand on perfuse aseptiquement, avec du liquide de Locke un pancréas de chien..., le pouvoir rotatoire du perfusé diminue, son pouvoir réducteur ne varie pas ». Le perfusé donne une osazone à point de fusion plus faible que celui de la glucosazone. L'hydrolyse par un acide faible fait remonter le point de fusion et le pouvoir rotatoire.

Malgré cette remarque, on peut considérer, dans l'ensemble, l'action endocrine du pancréas comme une action à distance.

Où porte cette action ? Sur quels organes se manifeste-t-elle ?

Par quel processus s'exerce cette action ? Quel en est le mécanisme chimique ?

Quelle est la *nature biologique* de la substance responsable de cette action ?

Tels sont les trois problèmes qui se posèrent aux physiologistes dès la découverte du diabète expérimental.

Sur ce sujet, la littérature est immense, le terme n'est pas exagéré. Elle est, en outre, fort confuse. La question est rendue plus obscure encore par son affinité avec la pathogénie du diabète.

Elle en doit être pourtant distinguée. Si, dans l'immense majorité des cas, le diabète clinique paraît attribuable à un déficit de la fonction insulaire, il n'en faut pas moins tenir compte d'un grand nombre de cas dans lesquels l'hyperglycémie peut avoir une origine hépatique (diabète par hypohépatie de GILBERT) ; nerveuse (lésions encéphaliques) ; endocrinienne (hyperadrénalinémie), — ceci sans parler des glycosuries d'origine rénale (diabète phloridzique, toxi-infections). CAMMIDGE [237] a spécialement insisté sur la multiplicité de l'origine du diabète en clinique.

Dans l'exposé d'un sujet si complexe, alourdi d'une littérature si touffue, il nous a paru indispensable de schématiser la suite des idées pour la rendre intelligible. Nous avons estimé, d'autre part, qu'il valait mieux élaguer un certain nombre de références et même d'hypothèses et les sacrifier à la clarté de l'exposé.

I. — OÙ PORTE L'ACTION DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS?

1° — L'ACTION PORTE-T-ELLE SUR LE REIN?

Évidemment non, car dans le diabète pancréatique, le phénomène de la glycosurie dépend du facteur hyperglycémie et ne le conditionne pas. Il existe bien, chez nombre de diabétiques, un élément rénal, maintes fois signalé. Certains auteurs, comme DE MEYER, ont pu croire à une action du pancréas sur la perméabilité rénale. DE MEYER [972, III^e partie) confirmé par VAN DE PUT [1298] appuie son hypothèse sur les faits suivants :

1° Des solutions sucrées, perfusées à travers le rein, peuvent amener la glycosurie, sans que leur teneur soit hyperglycémique. Si on leur ajoute de l'extrait pancréatique, ces solutions cessent de provoquer la glycosurie.

2° Dans les mêmes conditions, les deux reins d'un même animal étant perfusés avec des solutions sucrées de même concentration, l'une est additionnée d'extrait pancréatique, l'autre ne l'est pas. Seul est glycosurique le rein privé de l'action pancréatique.

3° La glycosurie ne peut être attribuée à la différence de com-

position entre liquide artificiel perfusé et sang naturel, car du sang de chien dépancréaté, perfusé dans les mêmes conditions, provoque la glycosurie.

Cependant l'action du pancréas sur le rein est aujourd'hui bien douteuse. Nous avons vu, en effet, l'insuline rester sans action sur le seuil rénal du glucose (CHABANIER [262]). Bien plus, chez des diabétiques dans le coma et anuriques, l'insuline a pu exercer son effet salulaire et abaisser la glycémie comme chez l'individu urinant normalement (IMRIE et SKINNER [634]). En tout cas, personne ne songe à faire jouer au rein un rôle important dans la pathogénie du diabète pancréatique.

2° — L'ACTION PORTE-T-ELLE SUR LE SYSTÈME NERVEUX ?

Nous ne reprendrons pas ici la discussion de la théorie nerveuse du diabète exposée plus haut (Voir 2^e Partie). Ses partisans, dans leur retraite devant des arguments évidents, occupèrent une position intermédiaire suivant laquelle l'action endocrinienne du pancréas porterait sur l'organisme au moyen du système nerveux. Telle fut l'opinion de KAUFMANN [663 à 668, 670 et 671].

Plus récemment, des auteurs comme GARRELON et SANTENOISE [487] crurent observer une action de l'insuline sur le système neuro-végétatif (Voir p. 302).

MAGENTA et BIASOTTI [914 et 915], expérimentant l'action de diverses substances sur les effets de l'insuline, remarquèrent que ces effets étaient plutôt favorisés par les agents parasympathicomimétiques, et nettement contrariés par l'atropine, poison du vague.

MAURIAC et AUBERTIN [951], qui ont confirmé cette influence de l'atropine sur l'action de l'insuline, ont vu la section des pneumogastriques ne pas modifier l'effet de l'insuline sur la glycémie. Ces auteurs attribuent à la sécrétion interne du pancréas un rôle consistant à « sensibiliser le système nerveux et à lui permettre ainsi de régir le métabolisme des hydrates de carbone ».

BINSWANGER [164], sans preuves bien nettes, attribue à l'insuline une action sur les centres parasympathiques de la base de l'encéphale.

Cependant, M. LABBÉ [724], qui n'a pu confirmer les observations de GARRELON et SANTENOISE, estime qu'il n'y a pas lieu de chercher la pathogénie du diabète, ni même des glycosuries, dans un état d'hyperexcitabilité du système neuro-végétatif.

Rappelons à ce propos une expérience déjà ancienne d'ALEXANDER et

EHRMANN [26] : le sérum de la veine pancréatico-duodénale, aussi pur que possible de sang duodéal, se montre sans action sur le vague et sans action sur le sympathique, d'après essai sur le bulbe oculaire énucléé de la grenouille.

3° — L'ACTION PORTE-T-ELLE SUR LE SYSTÈME ENDOCRINIEN ?

Dans un chapitre spécial, nous examinerons plus loin les corrélations entre le pancréas insulaire et les autres glandes endocrines. Par anticipation, disons ici, sans nous étendre sur les faits, que la sécrétion interne du pancréas s'est montrée sans action primitive sur les autres glandes endocrines.

Il est donc inexact d'envisager une action de la sécrétion interne du pancréas par l'intermédiaire nécessaire des autres glandes endocrines, même des surrénales.

4° — L'ACTION PORTE-T-ELLE SUR LE FOIE ?

Sur ce point important, les travaux abondent. Suivant notre plan, nous nous bornerons à envisager ici la localisation, sans anticiper sur le mécanisme par lequel l'incrétion pancréatique peut agir sur le foie.

A. — *Expériences favorables à l'hypothèse d'une action hépatique.*

Les relations qui unissent étroitement le pancréas et le foie sont trop connues pour que nous nous attardions à insister sur elles. Rappelées dans le traité du Pr GILBERT [508] sur « les fonctions hépatiques », elles ont fait, plus récemment, l'objet d'un original et très intéressant article de TURRIÈS et MASSOT [1290]. Rattachés l'un à l'autre par l'embryologie, comme par la phylogénie, le pancréas et le foie sont anatomiquement dépendants chez l'adulte, puisque le sang pancréatique efférent traverse obligatoirement le foie par l'intermédiaire de la veine porte. Aussi, dès l'hypothèse de son existence, l'effet de la sécrétion interne du pancréas a-t-il été attribué tout naturellement à son action sur le foie, grand entrepôt des hydrates de carbone de l'économie.

a. — Un premier fait est la *disparition rapide du glycogène hépatique chez le diabétique et chez l'animal dépancraté*. Le foie se vide de son glycogène : si l'effet de l'incrétion pancréa-

tique ne paraît pas devoir se limiter à une action sur le foie, celle-ci n'est pas moins indubitable.

D'après MONTUORI [989 et 990], l'augmentation dans la production du sucre par le foie, comme celle qui se produit après la mort, est attribuable au défaut de la sécrétion interne.

Même *in vitro*, le foie diabétique perd, dans un temps égal, beaucoup plus de glycogène que le foie normal (ZUELZER [1372], BUROW [233], LESSER [827 et 828]).

Le foie de chien isolé et perfusé est incapable de fixer du glycogène à partir du liquide de perfusion, si ce foie provient d'un animal dépancréaté (BARRENSCHEEN [118]). Par contre NISHI [1023] a vu le foie de tortue dépancréatée se montrer capable de former et de fixer de grandes quantités de glycogène à partir du glucose du liquide de perfusion.

b. — Un second groupe de faits complète en quelque sorte le précédent. Ce sont les expériences de *perfusion du foie avec un liquide additionné d'extrait pancréatique* ou ayant traversé, avant le foie, un pancréas interposé sur son trajet.

Beaucoup d'entre elles sont favorables à l'hypothèse d'une action hépatique du produit fourni par le pancréas. Nous en reprendrons le détail à propos de la discussion sur le mode d'action de la sécrétion interne du pancréas. Celles qui mettent en jeu l'insuline ont été étudiées plus haut au cours de la II^e Partie.

Nous ne ferons que mentionner une hypothèse de POPPER [1113], suivant laquelle l'insuline agirait au niveau du foie en contractant les vaisseaux hépatiques, en ralentissant le cours du sang, favorisant ainsi au maximum l'action cellulaire.

c. — Enfin, CORI et ses collaborateurs ont montré, nous l'avons vu, l'action de l'insuline à la fois sur l'excrétion du sucre par le foie [322], et sur le taux de *sucre libre hépatique* à partir duquel le glycogène peut être fixé [323].

d. — Se basant sur l'*évolution embryologique* des fonctions hépatiques et pancréatiques, ARON [72 et 73] conclut aussi à leur étroite dépendance. Chez les mammifères, la fonction glycogénique du foie s'établit à l'époque de l'ontogénèse où apparaissent, dans le pancréas, des îlots de LANGERHANS fonctionnels. Il semble donc fondé d'admettre que ce dernier phénomène conditionne le précédent, et que la sécrétion interne du pancréas, assurée par les îlots fonction-

nels, soit indispensable au foie pour lui permettre la transformation du glucose en glycogène.

Pendant une période de la vie intra-utérine, le produit issu du pancréas maternel agit bien sur le foie maternel, dont la fonction glycogénique est normale, mais il est sans action sur le foie fœtal, comme si ce produit, transporté du pancréas maternel au foie maternel, y était utilisé en totalité et non pas déversé dans la circulation générale (ARON 74)).

Cependant, pour ARON [77], l'action du pancréas ne porte pas exclusivement sur le foie ; un autre principe, différent du premier, agit sur le sucre du sang (Voir plus loin, p. 415).

B. — Expériences montrant la nécessité de la présence du foie pour l'apparition du diabète, mais non pas pour l'action de la sécrétion interne du pancréas.

Toutes les expériences citées jusqu'ici sont favorables à une action de la sécrétion interne du pancréas sur le foie. Aucune ne prouve que cette action soit exclusive. Les expériences suivantes démontreront que, s'il existe une action du pancréas sur le foie, le foie n'est pas nécessaire à la fonction du pancréas sur le métabolisme hydrocarboné : la suppression du foie n'empêche pas l'action du pancréas de se manifester.

Nous ne ferons pas ici l'historique des extirpations ou des suppressions fonctionnelles du foie, le présent travail ayant pour but l'étude du pancréas et non celle du foie. Rappelons cependant quelques faits.

KAUFMANN [674] vit la glycémie des chiens normaux, ou préalablement dépancréatés et diabétiques, s'abaisser quand ces chiens sont éviscérés, avec ablation du foie. Cette hypoglycémie ne se produit pas si l'une des voies afférentes du sang hépatique (système porte intestinal ou splénique) est respectée. Lie-t-on le système porte ; l'animal devient hypoglycémique, comme si le foie était enlevé, et malgré l'apport du sang de l'artère hépatique.

KAUFMANN vit, dans ces expériences, une preuve de l'origine hépatique du diabète expérimental. A vrai dire, la nécessité du foie, pour la régulation de la glycémie, est bien ainsi démontrée, mais non pas l'action du pancréas sur le foie.

PAVY et SIAU [1074] confirmèrent cette chute de glycémie chez le

chien pendant la période de survie (5 heures environ) qui suit l'extirpation du foie.

Les expériences de MARCUSE [933], sur des grenouilles, et de KAUSCH [680], sur des oiseaux (ablation simultanée du foie et du pancréas), donnent des résultats du même ordre : l'animal privé de son foie ne devient pas diabétique après extirpation du pancréas.

Enfin, l'expérience suivante de MONTUORI [990] montre nettement l'importance du foie pour la production du diabète pancréatique : Chez des chiens rendus diabétiques par ligature des veines pancréatiques, on lie la veine porte et l'artère hépatique. Le foie est ainsi pratiquement exclu de la circulation. Dans ces conditions, la glycémie retombe presque à la normale. Une expérience a donné, par exemple, les chiffres suivants :

Glycémie initiale.	0,128 pour 100.
Après ligature des veines pancréatiques.	0,328 —
Après exclusion du foie.	0,182 —

Dans ces expériences, MONTUORI considère le foie comme le principal organe formateur de sucre : en son absence, le diabète est impossible.

HENDRIX et SWEAT [598], sans extirper le foie, l'isolèrent de la circulation par la fistule d'Eck, chez des chiens dépancréatés. Même après un jeûne prolongé, la glycémie reste encore nettement au-dessus de la normale. Le pouvoir d'utilisation du glucose ne fut pas modifié par l'établissement de la fistule.

Par contre, CARLSON et DRENNAN [250] n'ont pas vu survenir le diabète chez des chiens porteurs d'une fistule d'Eck et dépancréatés.

OKA [1044] a remarqué, chez le chien à fistule d'Eck, une diminution notable de la tolérance pour le glucose.

FRANK et ISAAC [464], ainsi que l'a rappelé récemment ISAAC [637], ont intoxiqué par le phosphore des chiens dépancréatés, dans le but de détruire fonctionnellement leur foie : la glycosurie des animaux ainsi traités a beaucoup diminué et leur hyperglycémie s'est considérablement atténuée. En l'absence du foie, il n'y aurait pas de diabète pancréatique. Les auteurs conviennent d'ailleurs qu'en l'absence du foie, du sucre continue à se former ailleurs, et notamment dans les muscles, et que le trouble diabétique ne doit pas être exclusivement localisé au foie.

Beaucoup plus nettes sont les conclusions à tirer d'une série d'expériences menées par MANN et MAGATH avec une méthode originale d'extirpation du foie, permettant une survie beaucoup plus longue que les survies obtenues par les précédents auteurs.

Ces expériences, publiées en détail, dans *American Journal of Physiology* et dans *Archivs of Internal Medicine* [923 à 931, 192], ont été résumées en France dans un très intéressant article de COSTE, paru en 1923, dans la *Presse Médicale* [326].

Bien qu'en réalité, cette méthode ne concerne pas le pancréas et soit, en somme, en dehors de notre sujet, nous en exposerons ici le principe quelque peu schématisé [923] :

L'intervention se fait en trois temps, séparés par des intervalles de 4 à 6 semaines, permettant à l'organisme de s'adapter progressivement aux troubles de l'hydraulique vasculaire qu'entraînent les modifications apportées au cours du sang.

1^{er} Temps. — La veine porte est anastomosée à la veine cave au-dessous du foie, par une bouche latérale qui n'interrompt pas sa perméabilité pour le cours normal du sang. La veine porte est liée au-dessus de cette anastomose et au-dessous du confluent normal sus-hépatique. C'est en somme une fistule d'Eck, à cette différence près que le foie conserve la voie efférente de la veine sus-hépatique. Pendant la période de repos qui suit ce premier temps, des suppléances périphériques s'établissent progressivement par développement des voies anastomotiques normales entre circulation porte et grande circulation (veines azygos et mammaires internes).

2^e Temps. — Les suppléances paraissant suffisamment établies, l'animal est anesthésié de nouveau, et l'on pratique cette fois la ligature de la veine porte au ras du foie, entre son abouchement artificiel et latéral dans la veine cave inférieure et son abouchement normal dans le foie. Le sang porte doit donc, cette fois, passer obligatoirement par les anastomoses périphériques, puisque la voie lui est fermée du côté du foie par une ligature, et du côté de la veine cave par la ligature de cette dernière au cours du premier temps.

3^e Temps. — Au bout d'un mois environ, le foie, dont la circulation est réduite à l'apport sanguin de l'artère hépatique et à la voie efférente des veines sus-hépatiques, est enlevé en totalité après ligature de ces vaisseaux.

L'établissement des suppléances périphériques évite le brusque déséquilibre de l'hydraulique circulatoire, et seuls sont observés des troubles véritablement en rapport avec la suppression de la fonction hépatique.

Résultats. — Après le 3^e temps opératoire, l'animal privé de son foie se remet et présente, pour une période de 5 à 8 heures, un état sensiblement normal; puis apparaît un syndrome caractérisé par de la faiblesse; puis une paralysie flaccide suivie de trémulation et de convulsions violentes, et aboutissant régulièrement à la mort dans un délai variable [923, 927 et 929].

Laissant de côté les observations, très intéressantes d'ailleurs, qui portent sur le métabolisme azoté, nous n'envisagerons ici que le point de vue du métabolisme hydrocarboné et plus spécialement de ses rapports avec le pancréas.

La glycémie s'abaisse progressivement. En même temps, le glycogène musculaire diminue. Les symptômes énumérés ci-dessus correspondent assez régulièrement à la progression de l'hypoglycémie. Ils semblent conditionnés par elle, car l'injection de glucose les fait disparaître, du moins temporairement: au bout d'un certain temps, variable suivant la quantité de glucose injectée, ils réapparaissent, et une nouvelle injection peut encore les faire disparaître. Le maltose et le galactose ne peuvent remplacer le glucose à cet effet [192, 923, 926 à 929].

En somme, MANN et MAGATH, quelques mois avant l'étude de l'hypoglycémie par l'insuline, ont pu caractériser le syndrome hypoglycémique, et c'est en se rapportant au tableau symptomatique décrit par MANN et MAGATH, chez le chien hépatectomisé, que COLLIP put attribuer à l'hypoglycémie les signes convulsifs observés après l'injection de fortes doses d'insuline.

Ces faits étant posés, la présence du foie est-elle nécessaire pour que le pancréas exerce son action?

Un premier point est le suivant: chez l'animal privé de son foie, l'étude du quotient respiratoire et du métabolisme basal, après injection de glucose, montre que les hydrates de carbone sont encore utilisés [924].

D'autre part, si l'ablation du foie est pratiquée chez un animal diabétique par extirpation du pancréas, l'hypoglycémie hépatoprive se produit plus rapidement que chez l'animal pourvu de son pancréas [926 et 930]. Pour que le diabète pancréatique expérimental puisse s'établir, la présence du foie semble donc nécessaire.

Mais cela ne prouve nullement que le foie soit l'intermédiaire indispensable à l'action du pancréas endocrine.

A ce point de vue, l'expérience suivante a la valeur d'une conclusion: si, à un chien privé de son foie, et avant que sa glycémie ait sensiblement baissé de ce fait, on injecte de l'insuline, on observe une

hypoglycémie absolument comparable à celle qui se serait produite chez l'animal normal [931].

S'il est justiciable d'assimiler pratiquement insuline et sécrétion interne du pancréas, ce résultat tend à prouver que la présence du foie n'est pas indispensable à l'action du produit pancréatique.

Cependant, la courbe de la glycémie affecte une forme particulière : en l'absence du foie, la glycémie ne se relève pas comme chez l'animal normal. Chez l'animal dont le foie n'a été extirpé que partiellement, la glycémie se relève, mais beaucoup plus lentement que chez l'animal normal.

Ajoutons que SIMONNET [1219] a confirmé sur la grenouille les faits établis par MANN et MAGATH sur le chien : la glycémie de la grenouille privée de son foie et conservée à 7° ne baisse pas de façon appréciable. L'ablation du pancréas, si l'on enlève en même temps le foie, n'entraîne plus l'hyperglycémie. L'ablation du foie, loin de diminuer l'action de l'insuline, l'exagère plutôt, sans doute à cause de la suppression de l'importante réserve de glycogène qu'il constitue.

« Le foie ne paraît donc pas jouer un rôle actif dans le mécanisme d'action de l'insuline chez l'animal normal. Il n'exerce ni action d'arrêt, ni action de renforcement sur l'insuline qui lui arrive directement. Il continue, chez l'animal insuliné, à déverser du sucre dans la circulation générale, et, en son absence, l'action de l'insuline se fait sentir comme en sa présence [1219] ».

C. — Observations histologiques.

Enfin la localisation hépatique d'une action de l'insuline a pu être envisagée au point de vue morphologique.

MEYENBURG [967] et son élève SCHNEIDER [1194] ont observé, sur des foies fixés aussitôt après la mort et colorés au lugol, une formation de glycogène chez des lapins insulinés et à jeun, s'opposant à l'absence de glycogène dans le foie de lapins à jeun depuis 24 heures et non insulinés.

A l'inverse de CRAMER [333], qui avait cru voir une diminution des mitochondries dans le foie de la souris insulinée, GERMOND [493] n'a observé aucune différence portant sur l'aspect des mitochondries chez le lapin ou la souris insulinés et chez les animaux témoins.

En somme, il semble prouvé :

D'une part, que la sécrétion interne du pancréas exerce sur le foie une action indubitable ;

D'autre part, que le foie n'est pas l'intermédiaire nécessaire et indispensable à l'action générale de la sécrétion interne du pancréas.

5° — L'ACTION PORTE-T-ELLE AU NIVEAU DU SANG ?

L'influence possible de la sécrétion interne du pancréas sur les destinées du glucose au niveau du sang a été considérée surtout du point de vue de la glycolyse.

L'étude de la glycolyse sanguine constitue un chapitre trop considérable de la physiologie pour que nous en envisagions l'étude même résumée. Seuls nous importeront ici ses rapports avec le pancréas. La glycolyse au niveau des organes sera présentée au paragraphe suivant.

A. — Glycolyse hématique.

A la question de la glycolyse hématique s'attache surtout le nom de LÉPINE [803, 804 et 806]. Comme nous l'avons noté dès la première partie de ce travail, c'est à LÉPINE que revient le mérite d'avoir, le premier, exprimé l'idée d'une sécrétion interne du pancréas. Il commençait, peu de temps après, la série de travaux auxquels il devait consacrer toute sa vie scientifique.

Le sucre disparaît normalement et spontanément du sang. CL. BERNARD l'avait déjà remarqué [137 et 140]. Cette « glycolyse » serait due à un ferment transporté par les leucocytes, ferment dont l'origine serait surtout pancréatique. Spécifions que nulle part, ainsi qu'on l'en a accusé à tort, LÉPINE n'affirme que la glycolyse se fasse exclusivement dans le sang, ni que le ferment glycolytique se forme exclusivement dans le pancréas.

Deux ordres de faits ont conduit LÉPINE à voir sur l'hémoglycolyse une influence du pancréas :

- a.* — Diminution de la glycolyse dans le sang diabétique ;
- b.* — Accroissement de la glycolyse dans le sang sous l'influence du pancréas.

a. — Diminution de la glycolyse dans le sang diabétique. — La glycolyse est très diminuée chez le malade diabétique (LÉPINE et BARRAL [807 à 809], LÉPINE et MÉTROZ [810]) et chez le chien dépancréaté (LÉPINE et BARRAL [808], LÉPINE et BOULUD [814]).

La théorie du ferment glycolytique de LÉPINE a été fort attaquée,

spécialement par ARTHUS [81 et 82], qui voulait ne voir, dans la glycolyse, qu'un phénomène cadavérique. Quant à la diminution relative de la glycolyse chez le diabétique, elle ne tiendrait, d'après ARTHUS, qu'à la façon de calculer : en raison du taux élevé du glucose dans le sang diabétique, il n'est pas étonnant que la décomposition relative soit moindre dans l'unité de temps.

En réponse à cette objection, et par des expériences menées avec du sang normal artificiellement sucré jusqu'au taux diabétique, LÉPINE et MÉTROZ [819] montrèrent que, dans le sang diabétique, la perte absolue de sucre, bien qu'assez notable, était très inférieure à ce qu'elle devrait être si l'énergie glycolytique était normale. Ils conclurent à une diminution réelle du pouvoir glycolytique dans le sang diabétique.

La diminution de la glycolyse dans le sang diabétique a été recherchée plus récemment par VAN DE PUT [1298]. D'après cet auteur, le pouvoir glycolytique n'est pas modifié 48 heures après l'extirpation totale du pancréas, chez le chien. La diminution de la glycolyse apparaît à partir de la 52^e heure. Au 5^e jour, la glycolyse est 6 à 8 fois moins intense qu'au début. De plus, l'enrichissement artificiel du sang en sucre provoque, pendant la première semaine qui suit la pancréatectomie, un renforcement de la glycolyse, que l'auteur explique par une excitation des leucocytes. Ultérieurement, la réaction du ferment glycolytique aux excitations devient insignifiante, comme si les leucocytes avaient été complètement épuisés d'une qualité à eux conférée par le pancréas. THALHIMER et PERRY [1259], DENIS et GILES [353] ont trouvé également l'activité glycolytique du sang diabétique plus faible que celle du sang normal, même additionné de sucre en excès.

Parmi les travaux contemporains, les plus importants sur la question de la glycolyse sanguine sont ceux de MAURIAC et de ses élèves, groupés jusqu'en 1922 dans la thèse de SERVANTIE [1210]. En ce qui concerne le sang diabétique, MAURIAC et AUBERTIN [952 et 958] n'y ont pas observé de différence marquée avec le sang normal : « Dans 8 cas de diabète, nous n'avons pas noté d'abaissement du pouvoir glycolytique du sang (moyenne 1,36), malgré l'hyperglycémie constante (2 à 5 grammes par litre). La glycolyse n'est pas diminuée dans le sang de chien diabétique » [958].

BÜRGER [227], TOLSTOÏ [1284], CAJORI et CRAOUTER [235] infirment également les conclusions de LÉPINE sur la diminution du pouvoir glycolytique du sang diabétique. D'après BÜRGER [227], la diminu-

tion du pouvoir glycolytique dans le sang diabétique ne serait qu'un phénomène secondaire à l'acidose, et lié à la réaction du sang.

b. — Dans certaines conditions, a pu apparaître une **action du pancréas sur l'activité de l'hémoglycolyse**.

La faradisation des nerfs du pancréas, qui provoque son hyperfonctionnement, accroît considérablement la glycolyse chez l'animal en expérience (LÉPINE [795, 800, 811]).

De même le chauffage artificiel du pancréas ectopié [800].

BRAUNSTEIN [208] aurait observé une action glycolytique de la pulpe de pancréas *in vitro*. D'après MAURIAC et SERVANTIE [959] le pouvoir glycolytique du pancréas *in vitro* ne serait pas supérieur à celui d'autres organes comme le poumon ou le rein.

DE MEYER [968] a vu des extraits pancréatiques, même après avoir été portés à 115°, exciter la glycolyse des globules, et aussi du plasma débarrassé d'éléments cellulaires. L'auteur, tout entier à la théorie du ferment glycolytique, considère l'extrait pancréatique comme jouant le rôle d'ambocepteur vis-à-vis du ferment glycolytique, qui ne serait sécrété qu'à l'état de proferment.

DE MEYER [968 et 972] a également préparé un sérum anti-glycolytique. Ajouté au sang *in vitro*, ce sérum retarde la glycolyse. L'antiferment résiste à 56°, mais perd son activité à 68°. Injecté au chien, ce sérum anti-glycolytique provoque un diabète véritable avec glycosurie et hyperglycémie. Ce travail, des plus importants, en ce qui concerne les rapports de la glycolyse et du diabète, s'éloigne trop de notre sujet pour que nous nous y attardions.

Plus directement intéressante est l'expérience de VAN DE PUT [1298], qui a vu l'addition d'extrait pancréatique à du sang diabétique restituer à ce sang une grande partie, ou même la totalité de sa puissance glycolytique perdue.

LOMBROSO [857] a montré que du liquide de Ringer glucosé, circulant à travers le pancréas de chien, acquérait une activité glycolytique intense. Des expériences récentes [859] ont confirmé ces premières recherches.

Par contre, LANDSBERG [754] a trouvé la glycolyse sensiblement normale dans le sang pancréatique efférent.

L'insuline, si tant est qu'on doive l'assimiler au produit de la sécrétion interne du pancréas, paraît sans action directe sur le sucre du sang (Voir dans la 3^e partie, p. 321, le détail des expériences). La théorie du ferment glycolytique de LÉPINE, ou du moins l'hypothèse d'une in-

fluence du pancréas sur la production de ce ferment, semble très compromise par ces expériences assez exactement concordantes dans leur ensemble :

THALHIMER et PERRY [1259], ayant trouvé l'activité glycolytique du sang diabétique plus faible que celle du sang normal, ont vu toutefois cette activité augmenter après injection d'insuline. In vitro, l'insuline s'est montrée sans effet sur la glycolyse.

EADIE MACLEOD et NOBLE [404] ont également noté cette inactivité in vitro, qu'il s'agisse de sang additionné d'insuline hors des vaisseaux ou de sang d'animal préalablement insuliné. Même en présence d'une suspension de leucocytes, porteurs du ferment glycolytique d'après LÉPINE, l'insuline n'active pas la glycolyse.

MAURIAC et AUBERTIN [952] n'ont pas observé de variations de l'hémoglycolyse in vitro après pancréatectomie ou après addition d'insuline.

Cette inactivité de l'insuline sur la glycolyse in vitro a été confirmée expérimentalement par BURN et DALE [231], par NITZESCU et POPESCU INOTESTI [1029] et par VIALE [1305].

Seuls, BIERRY, RATHERY et KOURILSKY [161] auraient observé une légère activation de la glycolyse in vitro par l'insuline.

B. — Hypothèse d'une polymérisation du sucre dans le sang.

On a cherché, d'autre part, si le sucre du sang, sous l'influence de l'incrétion pancréatique, ne se transformait pas en polymères ou en produits complexes au sein même du sang circulant. Les expériences instituées dans ce sens, et leur résultats, seront étudiés avec le mécanisme attribué à la sécrétion interne du pancréas (Voir p. 404).

Disons pourtant, dès maintenant, que malgré l'intérêt des expériences montrant la réalité de certaines polymérisations ou de certaines combinaisons du glucose dans le sang, les résultats observés ne peuvent rendre compte que pour une faible part de la disparition du sucre sous l'influence de l'insuline.

Le sang n'est pas le seul lieu de l'organisme où disparaît le sucre. Ce n'est pas surtout au niveau du sang que la sécrétion interne du pancréas porte son action.

6° — L'ACTION PORTE-T-ELLE AU NIVEAU DES TISSUS ?

Ainsi que nous venons de le voir, il ne peut être question de localiser spécifiquement dans aucun organe l'action de la sécrétion interne

du pancréas. Le sang lui-même paraissant hors de cause, c'est donc au niveau des tissus qu'il faut chercher cette action.

Le tissu musculaire, où le métabolisme hydrocarboné est si actif, peut être prévu comme particulièrement intéressé. Telle était, dès 1892, l'opinion de MINKOWSKI [975].

L'expérience a démontré cette manière de voir.

Sans préjuger de son mode de disparition, du glucose disparaît dans le sang circulant normalement au niveau des tissus : CHAUVÉAU [276], CL. BERNARD [137], LÉPINE et BARRAL [807] l'avaient déjà observé.

D'après les auteurs plus récents, in vivo et en circulation normale, la glycémie artérielle est supérieure de 4 à 8 milligrammes pour 100 à la glycémie veineuse (LÉPINE [804, p. 122], TURBAN [1288], EGE et HENRIQUEZ [407], CORI, CORI et GOLZ [322], FRANK NOTHMANN et WAGNER [465], LAWRENCE [778], etc.).

Deux propositions appuient l'action du pancréas sur cette disparition du sucre du sang au niveau des tissus :

L'ablation du pancréas diminue ou supprime le phénomène.

L'addition d'extrait pancréatique et spécialement d'insuline augmente son intensité.

Les expériences instituées pour la démonstration ont porté, — les unes, sur la consommation du sucre par les muscles squelettiques, étudiée in vivo par des dosages comparatifs de la glycémie dans le sang afférent et dans le sang efférent, — les autres, sur le muscle cardiaque, et c'est l'intéressante série des travaux sur le cœur isolé et survivant; — d'autres enfin, sur les tissus étudiés in vitro.

A. — Expériences in vivo.

a. — Etude comparée des tissus normaux et des tissus diabétiques.

α. — Expériences tendant à prouver une diminution de la consommation de glucose par les tissus diabétiques.

1. — *Muscles squelettiques.* — Au lieu de présenter, comme normalement, une différence en faveur du sang artériel, le dosage

comparatif du sucre du sang dans les artères et dans les veines du chien dépancraté et diabétique donne des chiffres analogues (LÉPINE [793]).

Du sang défibriné, qui traverse en circulation artificielle un membre isolé de chien, perd environ 60 pour 100 de son glucose en 1 heure. S'il s'agit d'un chien diabétique, la perte de sucre est beaucoup moindre (LÉPINE et BARRAL [810]).

HÉDON [566] obtint des résultats du même ordre en étudiant la glycolyse, *in situ*, sur le sang d'un chien dont le train postérieur était isolé par une ligature de l'aorte et par une ligature de la veine cave au niveau du diaphragme. Dans le cas d'un animal dépancraté, la perte de sucre était très diminuée.

Chez des chiens incomplètement dépancratés, mais cependant diabétiques, le travail musculaire diminue la glycosurie. Si l'animal est dépancraté complètement, le travail musculaire reste sans effet sur la glycosurie (HEINSHEIMER [596], SEO [1206]). A ce sujet, voir aussi ALLEN [35 et 36].

D'après FORSCHBACH et SCHÄFFER [460], il faut tenir compte, dans ces expériences, de la teneur en glycogène des tissus étudiés, ainsi que de leur teneur en hydrates de carbone intermédiaires (dextrines, disaccharides) et de leur teneur en glucose. Il convient de comparer les valeurs obtenues chez les animaux normaux ou diabétiques, avant et après travail provoqué par excitation faradique. Mis dans des conditions analogues, les muscles de chiens dépancratés se conduisent de façon toute différente des muscles de chiens normaux : le travail n'y produit pas de diminution des hydrates de carbone totaux ; leur teneur en glucose croît même plutôt dans le rapport où diminue le glycogène.

Il est à remarquer que le muscle diabétique, à la différence du sang diabétique, n'a pas une teneur en glucose sensiblement supérieure à la normale. On ne peut donc parler d'une imbibition des tissus par le glucose, et les lois physiques de l'osmose paraissent mises en défaut par un processus indéterminé.

WERTHEIMER [1331] estime également que le muscle diabétique utilise moins de sucre que le muscle normal. Ses observations ont porté sur des sujets diabétiques et sur des chiens dépancratés. Comme il s'agit de muscles au repos, l'utilisation du sucre disparu peut être envisagée aussi bien dans le sens de la mise en réserve que dans le sens de la consommation.

Voici quelques chiffres exprimant la différence entre glycémie

artérielle et glycémie veineuse, en milligrammes pour 100 centimètres cubes :

Sujets non diabétiques : 9, 20, 10, 18 (chez une convalescente), 2 (chez un phlébitique au repos au lit).

Sujets diabétiques : 3, 0, 1, 0, 1.

Chiens avant extirpation du pancréas :	20	13	11	25	15
— après	—	—	—	—	—
	4	2	2	0	0

LAWRENCE [778] a observé chez le diabétique humain une diminution de l'écart entre glycémie artérielle et glycémie veineuse, et parfois même, l'inversion des valeurs relatives de ces deux glycémies.

CHAMBON [274], dont les expériences sont rapportées plus haut, a montré aussi l'incapacité des muscles de chien à faire disparaître le sucre du liquide de perfusion qui les traverse en circulation artificielle, si ce liquide de perfusion n'est pas additionné d'insuline.

2. — *Cœur isolé.* — L'utilisation du glucose par le cœur a suscité un certain nombre de travaux intéressants : comme au niveau des muscles squelettiques, il disparaît du glucose au niveau du myocarde. De même, il a semblé intéressant d'établir si la suppression du pancréas, en créant le diabète, diminuerait la perte en sucre du liquide de perfusion du cœur isolé.

KNOWLTON et STARLING [693], perfusant avec du sang hirudiné, et sous une pression normale, un cœur de chien normal, isolé avec les poumons, notèrent, dans le liquide, une perte de glucose de 4 milligrammes par gramme de cœur et par heure. Avec un cœur de chien, dépancréaté plusieurs jours auparavant, la perte est presque nulle. Avec un cœur de chien normal, perfusé au moyen de sang diabétique, la perte, d'abord normale, diminue progressivement au cours de l'expérience. Si le sang diabétique est remplacé par du sang normal, la consommation de glucose remonte progressivement jusqu'au chiffre normal. Additionné d'extrait pancréatique (Voir p. 128 le mode de préparation de KNOWLTON et STARLING), le sang diabétique se conduit comme le sang normal.

MACLEAN et SMEDLEY [895], CRUICKSHANK et PATTERSON [340] ont repris, et, dans l'ensemble, confirmé les mêmes expériences. Ces derniers ont insisté sur la nécessité de tenir compte des variations de la teneur du cœur en glycogène au cours de l'expérience.

RONA et WILENKO [1154] attribuèrent à la variation du pH la diminution de la consommation de sucre par le cœur diabétique.

Dans une série d'importants travaux, CLARK [285] a montré qu'un liquide glucosé ne perdait presque pas de sucre au cours de la perfusion d'un cœur isolé. Si le même liquide, avant de traverser le cœur, a perfusé un pancréas, la perte de sucre augmente considérablement : 1 milligramme de glucose par gramme de cœur et par heure. La consommation de sucre ne se produit pas, *in vitro*, en l'absence du cœur, ou si le cœur a cessé de battre, fait qui différencie le phénomène de celui qu'étudia CONHEIM. En outre, l'hydrolyse du liquide de perfusion augmente son pouvoir réducteur, élève son pouvoir rotatoire et le point de fusion de l'osazone correspondante, tous phénomènes qui manquent, si, avant de traverser le cœur, le liquide n'a pas traversé le pancréas et même s'il a traversé d'autres organes, comme le rein ou la rate.

Sans préjuger de la destinée du glucose, les expériences précédentes sont nettement en faveur d'un défaut d'utilisation au niveau du muscle diabétique.

3. — **Expériences tendant à montrer que le glucose disparaît de la même façon au niveau des tissus diabétiques et au niveau des tissus normaux.** — Par contre, il est d'autres expériences qui s'opposent aux précédentes, et d'après lesquelles l'état diabétique n'influerait pas sensiblement sur la consommation du sucre au niveau des muscles.

1. — *Muscles squelettiques.* — D'après CHAUVEAU et KAUFMANN [277], « la même infériorité du sang veineux sur le sang artériel, au point de vue de la teneur en sucre, ... se montre également dans l'hyperglycémie qui suit l'extirpation du pancréas ».

MACLEOD et PEARCE [910 et 911] ont obtenu des valeurs du même ordre, d'ailleurs très inconstantes, pour le sang artériel et le sang veineux du chien dépancréaté et éviscéré, que le foie fût ou non conservé.

LANDSBERG [754] a étudié la consommation du sucre par des muscles de chien perfusés avec du sang défibriné additionné de liquide de Ringer. Les muscles sont mis au travail par excitation électrique : muscles normaux et muscles diabétiques ont donné des résultats analogues.

PARNAS [1058] a comparé des muscles de grenouilles normales et de grenouilles dépancréatées : l'utilisation du glucose, au repos, s'est montrée du même ordre dans les deux cas, ainsi que la teneur en acide lactique des muscles au repos ou en contraction.

MAURIAC et AUBERTIN [953] n'ont pas vu la différence entre glycémie artérielle et glycémie veineuse diminuer après extirpation du pancréas.

Enfin, BURN et DALE [231], reprenant l'expérience sur l'animal éviscéré, ont obtenu des résultats caractéristiques. Nous avons rapporté plus haut (p. 286) le dispositif expérimental et les résultats de ces auteurs. Nous ne présenterons ici que leurs conclusions.

Des deux questions qui forment le point de départ du travail : 1° Le sucre qui disparaît est-il immédiatement oxydé ou bien est-il mis en réserve ? 2° quels organes intéresse cette disparition, qu'elle ait lieu par destruction ou par synthèse ?, la seconde seule nous intéresse présentement.

La réponse y est formelle : l'animal décapité, à moelle détruite, privé de son foie, de ses viscères abdominaux, de ses glandes thyroïdes, surrénales, ovariennes ou testiculaires, privé même de sa peau et réduit à son squelette et aux muscles squelettiques irrigués par un système cœur-poumon, conserve son pouvoir d'utiliser le sucre, même si le pancréas a été extirpé, et ce fait, opposé aux conclusions de WERTHEIMER et de LAWRENCE, confirme les résultats de LESSER, de PARNAS, de MACLEOD et PEARCE, de MAURIAC et AUBERTIN.

2. — *Cœur isolé.* — Les expériences suivantes, menées au moyen du cœur isolé et perfusé, vont également à l'encontre d'une influence du pancréas sur la consommation du sucre :

PATTERSON et STARLING [1061], tenant compte de la consommation de sucre par le poumon joint au cœur dans la préparation, virent le cœur diabétique consommer le sucre provenant de son propre glycogène, et même le sucre ajouté au sang circulant, s'égalant ainsi au cœur normal.

BURN et DALE [231], au moyen de préparations cœur-poumons isolés, ont noté des chiffres de consommation analogues pour des animaux normaux et des animaux dépancréatés.

b. — Action des extraits pancréatiques. — Avant l'insuline, l'influence des extraits pancréatiques sur l'utilisation du glucose au niveau des tissus n'a guère été tentée que sur le cœur isolé et perfusé, et nous retrouvons ici la plupart des expériences citées dans le paragraphe précédent :

1. — *Cœur isolé.* — KNOWLTON et STARLING [693] ont vu l'extrait

pancréatique, préparé comme nous l'avons indiqué plus haut, rendre au cœur diabétique la possibilité d'utiliser le glucose.

MACLEAN et SMEDLEY [895] ont confirmé cette observation.

CLARK [285] a répété l'expérience au moyen d'un perfusât de pancréas (Voir ci-dessus p. 389).

La démonstration a été reprise au moyen de l'insuline, et très précocement, par HEPBURN et LATCHFORD [104 et 599], sur le cœur de lapin normal. Ces auteurs ont vu la consommation horaire de glucose, par gramme de cœur, passer de $0^{\text{me}},97$, en moyenne, sans insuline, à $3^{\text{me}},06$ après addition d'insuline au liquide de perfusion, la teneur du cœur en glycogène n'étant pas augmentée.

Ce résultat a été confirmé par BURN et DALE [231], sur des préparations cœur-poumons : par addition d'insuline, la disparition du glucose s'est trouvée considérablement accélérée, aussi bien dans le cas d'animaux normaux que dans le cas d'animaux diabétiques.

2. — *Muscles squelettiques.* — Sur la consommation du sucre par les muscles squelettiques, l'action de l'insuline a été plus difficile à mettre en évidence :

MACLEOD et ses collaborateurs [600], reprenant avec l'insuline la contre-partie de leurs expériences sur le chien diabétique éviscéré, n'ont pas davantage obtenu de résultats démonstratifs quant à la consommation du sucre par les tissus.

MAURIAC et AUBERTIN [953] n'ont pas vu que l'injection d'insuline augmentât la différence entre glycémie veineuse et glycémie artérielle, bien au contraire, qu'il s'agisse de chiens normaux ou de chiens dépancréatés.

Les expérimentateurs doivent tenir compte du glycogène : D'après STAUB [1233], le glycogène musculaire, qui, dans le jeûne, ne disparaît qu'après le glycogène hépatique, est consommé avant lui, dans l'hypoglycémie par l'insuline. Cette observation est en faveur d'une action de l'insuline sur le muscle.

Plusieurs auteurs ont réussi à montrer nettement l'influence de l'insuline sur la disparition du sucre au niveau des tissus :

CORI et GOLZ [322] ont vu l'insuline augmenter la différence de glycémie entre sang artériel fémoral et sang veineux fémoral.

FRANK, NOTHMANN et WAGNER [465 et 466] ont publié des résultats encore plus démonstratifs. Ils dosent le sucre sanguin dans le sang artériel et dans le sang veineux, après injection *intra-artérielle* d'insuline. Le sang veineux s'appauvrit en sucre par rapport au sang

artériel, et la différence atteint jusqu'à 0,05 pour 100. Les résultats concordent dans 7 expériences. BORNSTEIN, GRIESBACH et HOLM [199] les ont confirmés.

Bien plus, si l'on étudie séparément le sang de deux membres symétriques, la différence entre sang artériel et sang veineux est augmentée dans les deux, mais surtout dans celui au niveau duquel a été faite l'injection intra-artérielle d'insuline [466].

LAWRENCE [778], chez le diabétique humain, et CHAMBOX [274], chez le chien normal ou dépancraté, ont confirmé le pouvoir qu'a l'insuline d'augmenter la différence entre glycémie artérielle et glycémie veineuse.

FABER [426] a vu également l'insuline rétablir la différence normale entre glycémie veineuse et glycémie capillaire.

BURN et DALE [231] ont vu la glycémie de l'animal éviscéré et réduit pratiquement à sa musculature réagir à l'insuline exactement comme la glycémie de l'animal normal : chute abrupte, prolongée par un plateau aux environs de 0,04 pour 100. Sur un sujet ainsi préparé, la disparition du glucose est au moins quadruplée.

Par une méthode originale, basée sur la diffusion du sucre tissulaire après isolement d'un membre par une ligature à sa base, MÜLLER et GÄNSSLEN [1004] ont comparé les variations du taux du sucre tissulaire et du sucre sanguin en rapport avec la sécrétion interne du pancréas. Normalement, le taux du sucre tissulaire est inférieur au taux glycémique. Chez les diabétiques, le taux du sucre tissulaire est plus élevé que le taux glycémique. L'insuline abaisse le taux du sucre tissulaire plus que le taux du sucre sanguin. Elle augmente donc l'écart entre leurs valeurs. Chez le diabétique, l'insuline abaisse la teneur des tissus en sucre assez pour qu'elle rejoigne ou même qu'elle dépasse la valeur de la glycémie.

Nous rapporterons enfin les expériences de DUCCESCHI [392], dont la conclusion est d'ailleurs indirecte : des lapins et des cobayes reçoivent en injection intrapéritonéale des solutions glucosées de concentrations variées et additionnées d'insuline. Au bout d'un certain temps, les animaux sont sacrifiés, et le glucose, dosé dans le liquide intrapéritonéal. Les résultats obtenus indiquent la quantité de glucose disparue et les variations de concentration du liquide.

D'après les auteurs, si l'on compare l'absorption de l'eau et celle du glucose, en présence ou en l'absence d'insuline, les chiffres montrent que le glucose est soustrait par absorption, qu'il s'évade donc du péritoine vers les tissus où il disparaît, l'action locale de

l'insuline sur le glucose du liquide intrapéritonéal étant à considérer comme nulle.

B. — *Expériences in vitro.*

D'après CONHEIM [313], le suc musculaire de presse abaisse de 0,02 pour 100 le pouvoir réducteur d'une solution de glucose à 2 pour 100. La diminution du pouvoir réducteur atteint 0,35 et même 0,84 pour 100, si la mixture est additionnée de l'extrait pancréatique de CONHEIM (« activateur ») dont nous avons rapporté plus haut (p. 124) la préparation (CONHEIM [314-316]).

Cette disparition de sucre a été confirmée par LEVENE et MEYER [833], et interprétée d'ailleurs par eux dans le sens, tout différent, d'une polymérisation.

L'insuline, cependant, ne modifie pas la glycolyse tissulaire *in vitro* (MAURIAC et AUBERTIN [952]). EADIE, MACLEOD et NOBLE [404] ont même trouvé qu'elle retardait plutôt la glycolyse par un extrait de muscle d'animal normal ou d'animal insuliné.

Quoi qu'il en soit, à la question : Où agit la sécrétion interne du pancréas ? on peut répondre par la conclusion suivante : L'action porte au niveau des tissus et surtout du tissu musculaire : l'effet hépatique est indéniable, mais non pas indispensable.

II. — COMMENT AGIT LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ?

Dans son magistral exposé sur les « Causes du diabète qui suit l'extirpation du pancréas », MINKOWSKI [976, p. 167]) envisageait deux hypothèses :

Ou bien le pancréas possède à l'état normal la faculté d'éliminer de la circulation des substances analogues à des ferments ou à des toxines, et dont la rétention cause le diabète.

Ou bien il possède normalement une fonction permettant l'utilisation du glucose dans l'organisme, et la disparition de cette fonction est la cause du diabète.

La première hypothèse, celle d'une fonction anti-toxique du pancréas et d'une origine toxique du diabète, a été défendue un temps par LÉPINE [815], et récemment encore par SCHMIEDBERG [1193], sous la forme suivante : la substance « diabétogène » se combinerait au

sucres pour lui donner une forme inattaquable, donc inutilisable. Ce corps diabétogène proviendrait de la désintégration des albumines. Le pancréas produirait normalement un ferment opposé à cette combinaison inattaquable de glucose et de substance diabétogène.

Cette théorie s'accorde mal avec l'expérience déjà ancienne de HÉDON [566]. Un chien étant partiellement dépancréaté et à la limite du diabète, on lui injecte du sang ou de l'urine d'homme diabétique, ou même la masse sanguine totale d'un chien dépancréaté, liquides supposés contenir la substance diabétogène : l'animal ne devient pas diabétique.

D'après la deuxième hypothèse, et ce sont les termes de MINKOWSKI [976], « il est beaucoup plus plausible que le pancréas possède normalement une fonction particulière sur l'utilisation du sucre, fonction dont le trouble est à l'origine du diabète ».

À cette époque, il n'existait encore, en faveur de cette hypothèse, que des présomptions. Actuellement, et à la lumière des nombreux travaux sur le diabète pancréatique et sur l'action des extraits pancréatiques, l'hypothèse peut être considérée comme un fait définitivement établi.

Il reste à déterminer par quels moyens le pancréas influence le métabolisme hydro-carboné dans le sens d'une utilisation du sucre.

Le pancréas permet, ou du moins, accélère la disparition du sucre du sang, considéré ici comme « milieu intérieur » et non comme un tissu particulier. Tel est le fait essentiel.

Deux processus opposés peuvent être rendus responsables de cette disparition :

1° Le glucose disparaît parce qu'il s'accumule sous une forme quelconque : glycogène, inosite, composé protéidique, ou même se transforme en graisse. Ce mode de disparition peut lui-même reconnaître deux causes : une soustraction du sucre libre par un processus d'activité synthétique ; — une inhibition du processus de désintégration des réserves qui produisent normalement du sucre.

2° Le glucose disparaît par accélération de sa décomposition en éléments intermédiaires ou en produits finaux de son oxydation.

À ces deux processus correspondent les deux théories adverses du diabète : celle qui l'explique par hyperproduction de sucre et celle qui l'explique par défaut de consommation du sucre.

On peut enfin concevoir des hypothèses alliant les deux modes d'action :

D'où la division de cet exposé en 3 paragraphes :

1° Le pancréas régit l'utilisation des hydrates de carbone en contrôlant le mouvement des réserves, quelle que soit la forme de ces réserves.

2° Il régit la dégradation, partielle ou finale, du sucre.

3° Il régit un processus commun, préparatoire, et nécessaire à l'utilisation, que celle-ci fût anabolique ou catabolique.

1° — LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS RÈGLE-T-ELLE LE MOUVEMENT DES RÉSERVES DE GLUCOSE, SOUS UNE FORME OU SOUS UNE AUTRE ?

Pour éviter des redites, nous porterons la discussion sur le mouvement du glycogène, représentant la substance de réserve typique et la mieux connue. Après étude plus spéciale du glycogène, il nous sera possible de passer plus rapidement en revue les autres substances de réserve : sucre protéidique, inosite, graisse, dont les rapports avec le glucose semblent influencés par la sécrétion interne du pancréas.

A. — *Polymérisation en glycogène.*

La question du glycogène a été déjà traitée en grande partie à propos de la discussion sur le rôle du foie, des muscles et des tissus dans l'action du produit pancréatique. Nous ne rappellerons ici que les points essentiels.

Le fait primordial est la disparition presque complète ou même totale du glycogène dans le foie, et parfois aussi dans les muscles des malades diabétiques (SEEGEN [1203]) et des chiens dépancréatés (VON MERING et MINKOWSKI, HÉDON, EMBDEN, LÉPINE cités par DE MEYER [972] dans sa thèse) (Voir aussi 2° partie).

Cependant, la teneur en glycogène du myocarde est augmentée chez l'animal dépancréaté (CRICKSHANK et PATTERSON [340]), et l'insuline se montre sans action sur la teneur en glycogène du myocarde (HEPBURN et LATCHFORD [599]).

Après traitement par l'insuline, le foie et les muscles des sujets diabétiques ou des animaux dépancréatés se montrent capables d'accumuler du glycogène comme chez les individus normaux.

Deux causes peuvent être rendues responsables de l'appauvrissement en sucre du foie diabétique : l'excès de formation du sucre à partir du glycogène (« hyperglycogénie ») ; l'incapacité du foie à former du glycogène à partir du glucose (« azoosamylogénie »).

a. — Dans la première hypothèse, la sécrétion interne du pancréas

agit en **refrénant la formation du glucose** à partir du glycogène. Vient-elle à manquer, du glucose se forme en excès, le glycogène s'épuise, les albumines même donnent ce qu'elles contiennent d'hydrates de carbone. Est-elle au contraire en excès, la formation du glucose est complètement bloquée, le sucre baisse dans le sang au fur et à mesure de sa diffusion et de sa consommation par les tissus, comme il baisse quand le foie est exclu de la circulation (KAUFMANN [663, 673 et 674]) ou extirpé (PAVY [1074]).

Cette théorie fut exposée et défendue par CHAUVEAU et KAUFMANN [278], puis par ce dernier seul [662, 663, 673 et 674].

Les principaux arguments qui l'appuient sont : la chute de la glycémie après la suppression fonctionnelle ou anatomique du foie ; l'hyperglycémie après extirpation du pancréas ; la chute de glycémie si l'on supprime à la fois les fonctions hépatique et pancréatique.

A vrai dire, KAUFMANN ne discute guère la théorie adverse d'une diminution de la consommation du sucre par l'organisme diabétique.

MONTUORI [989 et 990] considère également la sécrétion interne du pancréas comme « exerçant sur la production du sucre par le foie une action inhibitrice », et, d'après lui, la glycosurie et l'hyperglycémie consécutives à l'extirpation du pancréas, comme d'ailleurs l'hyperproduction de sucre par le foie, après la mort ou après séparation du reste de l'organisme, seraient dues à l'absence de l'action inhibitrice du pancréas.

A l'appui de cette hypothèse, MONTUORI rapporte :

— le ralentissement de la glycogénolyse hépatique *in vitro*, en présence de pulpe pancréatique ;

— la chute de glycémie chez l'animal rendu hyperglycémique par la ligature des veines pancréatiques, après isolement de son foie par ligature de la veine porte et de l'artère hépatique [990] ;

— la chute de glycémie chez l'animal normal et, mieux encore, chez l'animal rendu hyperglycémique par ligature des veines pancréatiques, quand on lui injecte de l'extrait pancréatique dans une racine de la veine porte.

En faveur de l'hyperglycogénie du foie diabétique, MARTZ [941] présente l'expérience suivante :

Le foie diabétique, perfusé *in vitro*, perd plus de glycogène que le foie normal, les conditions expérimentales étant les mêmes dans les deux cas. Si le liquide de perfusion du foie a traversé préalablement un pancréas en connexion naturelle, la perte de sucre est diminuée par ralentissement de la glycogénolyse. MARTZ en conclut que « le

pancréas, par sa sécrétion interne, a une action frénatrice sur la production du glucose aux dépens du glycogène hépatique ».

Les expériences de MARTZ ont été confirmées par DE MEYER [970, 971 et 972], qui réussit même la fixation de glycogène par le foie, et plus récemment et avec l'aide de l'insuline, par BINDI [163].

ZUELZER [1372 et 1373], en perfusant des foies de chiens avec du sang défibriné, a vu la teneur en sucre du liquide de perfusion augmenter de 8 à 15 pour 100, dans le cas de foies de chiens normaux ; de 27 à 66 pour 100, c'est-à-dire quadrupler, dans le cas de foies de chiens dépancréatés.

LESSER [827 et 828], puis BÜROW [233] ont vu le foie de grenouilles dépancréatées perdre, en des temps égaux, plus de glycogène que le foie de grenouilles normales.

FRÖHLICH et POLLAK [472 et 473] ont noté que le foie de tortue, qui n'abandonne normalement pas de sucre au liquide de Ringer qui le perfuse, lui en cède s'il s'agit d'un foie de tortue dépancréatée.

A ces expériences, on peut opposer l'observation de HÉDON [576, p. 91] : Des dosages comparatifs du sucre dans le sang porte et dans le sang sus-hépatique, chez des chiens dépancréatés, n'ont pas montré de différences pouvant justifier l'hypothèse d'une formation excessive de sucre au niveau du foie. Bien plus, si le prélèvement est fait, non pas au moyen de sondes introduites par la jugulaire et par la veine splénique, mais par ponction directe sur l'animal éventré, et après ligature des troncs veineux, l'excès de sucre dû à la stase du sang sus-hépatique est plutôt moins marqué chez le chien diabétique que chez le chien normal. Enfin, le taux du sucre dans le foie diabétique est sensiblement normal.

FRANK et ISAAC [464] avaient considéré la sécrétion interne du pancréas comme une sorte d'ambocepteur, capable d'introduire le glycogène hépatique ou musculaire dans le cycle de la matière vivante. Le diabète serait lié à un trouble myo-hépatogène de la fixation du glycogène.

Plus récemment, ISAAC [637] parle du « blocage » des hydrates de carbone chez le diabétique sous forme de dextrose.

Depuis la découverte de l'insuline, l'action modératrice du pancréas sur la production des hydrates de carbone a été vigoureusement défendue par LAUFBERGER [770 et 771]. Cet auteur fait remarquer que la quantité de glucose contenue dans le sang est si petite par rapport aux besoins de l'organisme qu'elle doit être constamment renouvelée.

Or, d'après le calcul, le glycogène du foie ne saurait suffire que pendant deux heures à remplacer le sucre sanguin utilisé. Dans les conditions normales, le glycogène se reproduit à mesure qu'il disparaît. Il est remarquable de voir les convulsions par l'insuline se produire justement au bout de 2 heures, au moment où la provision de glycogène est presque complètement épuisée : l'insuline a empêché le foie de continuer la formation de glycogène à partir des aliments, et dans le cas du jeûne, à partir des albumines et surtout des graisses que LAUFBERGER [770] considère comme les véritables matières de réserve.

LESSER et ses collaborateurs, après avoir cru à une hyperglycémie hépatique, par insuffisance pancréatique, ont abandonné leur hypothèse primitive, et considèrent actuellement la sécrétion interne du pancréas comme inactive sur l'hydrolyse du glycogène hépatique.

Dans un premier travail [827], LESSER observe que le foie des grenouilles dépancréatées perd 15,5 pour 100 de sucre alors que, dans un même temps, le foie des grenouilles normales n'en perd que 4,2 pour 100. D'après lui, diastase hépatique et glycogène coexistent dans les mêmes cellules, mais le produit pancréatique, agissant sur le foie, maintient la diastase fixée aux parois cellulaires par adsorption. Normalement il y a donc équilibre entre diastase fixée, incapable d'hydrolyser le glycogène, et diastase dissoute, en contact avec le glycogène. Le diabète, en supprimant ou en diminuant l'activité du pancréas, laisserait la diastase en majorité ou en totalité dissoute, d'où glycogénolyse intense.

Rappelons ici que BANG [96] n'a pas trouvé d'augmentation anormale de la teneur en diastase dans le foie de l'animal dépancraté.

MARKOWITZ [935], au contraire, aurait trouvé la diastase hépatique diminuée chez l'animal dépancraté, avec légère augmentation par l'insuline.

Dans l'hypothèse de LESSER [829], l'insuline rendrait à la diastase la faculté d'être adsorbée dans les cellules du foie diabétique. L'hypoglycémie du sujet normal insuliné s'expliquerait par la diminution ou l'arrêt de la production de glucose au niveau du foie (LESSER et ZIPF [832]).

L'expérience n'a pas confirmé cette manière de voir, et les auteurs de l'hypothèse en ont eux-mêmes reconnu l'inexactitude, en publiant les faits suivants : Malgré l'addition de doses considérables d'insuline au liquide de perfusion, la formation de glucose dans le foie de grenouille isolé n'a pas diminué. Il en est de même dans le cas du foie de grenouille dépancratée (BISSINGER, LESSER et ZIPF [165]).

Ces expériences et leurs conclusions confirmaient les expériences antérieures de NOBLE et MACLEOD [1036], de DUDLEY et MARRIAN [398], et de BRENNMANN et FEUERBACH [209] sur le même sujet :

La glycogénolyse du foie de tortue, perfusé *in vitro*, n'est pas diminuée par addition d'insuline au liquide de perfusion (NOBLE et MACLEOD [1036]); il en est de même pour le foie de chien (LAUFBERGER [772]) ou de lapin (BRENNMANN et FEUERBACH [209]). L'insuline augmenterait même la glycogénolyse hépatique dans le foie du chien isolé (BORNSTEIN et GRIESBACH [198]).

ISSEKÜTZ [641 et 642] a montré toutefois qu'en attendant suffisamment, l'insuline réduit considérablement la perte de sucre par le foie de grenouille isolé et perfusé.

D'autre part, l'étude comparée des glycémies sus-hépatique et artérielle, avant et après insuline, n'est pas favorable à une diminution de la production de sucre par le foie (HEPBURN, LATCHFORD, MAC CORMICK et MACLEOD [600], SIMONNET [1219], CORI et ses collaborateurs [322 et 324]) (Voir 3^e partie p. 279).

A ces faits, qui rendent peu vraisemblable une action inhibitrice du pancréas sur la glycogénie hépatique, s'ajoutent les preuves suivantes : le sucre disparaît du sang sous l'influence de l'insuline beaucoup plus vite que sous l'influence de l'extirpation du foie ; le sucre disparaît du sang aussi vite chez l'animal normal que chez l'animal privé de son foie (MANN et MAGATH [931]).

Enfin, *in vitro*, COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299] n'ont observé aucune action de l'insuline sur la perte de glucose par la pulpe hépatique, ce qui infirme les résultats de MONTUORI [989] avec la pulpe pancréatique.

En somme, aucune expérience ne prouverait avec évidence que le pancréas agisse en inhibant la libération du glucose, à partir du glycogène hépatique ou musculaire, si BINDI [163], reprenant les techniques de MARTZ et de DE MEYER, n'avait vu l'insuline, ajoutée au liquide de perfusion, s'opposer à la glycogénolyse hépatique et diminuer la concentration du glucose dans le liquide efférent.

b. — L'hypothèse d'une action pancréatique sur la synthèse du glycogène à partir du glucose (azooamylogénie) a été envisagée par DE MEYER [971], qui obtint une fixation de glycogène par le foie de chien en le perfusant avec une solution de Locke, à condition de conserver ses connexions naturelles avec le pancréas du même animal.

La méthode de l'auteur, décrite en détail dans les *Archives Internationales de Physiologie* [970], comporte une circulation artificielle dans un foie de chien divisé par une ligature en deux parties, dont l'une est reliée au pancréas, l'autre étant perfusée sans aucune connexion avec le pancréas. A cette différence près, la circulation est la même dans les deux portions du foie : composition du liquide, pression, débit, durée sont identiques dans les deux cas. La comparaison des deux parties à la fin de l'expérience rend compte de l'action du pancréas.

La portion soumise à l'influence du produit pancréatique gagne du glycogène au lieu d'en perdre comme l'autre portion, soumise également à la perfusion par le même liquide sucré. De ce fait, l'auteur conclut à une fonction du pancréas sur la formation du glycogène hépatique.

Cependant, d'après NISHI [1023], le foie de tortue dépancréatée se montre capable de former de grandes quantités de glycogène à partir du dextrose du liquide de perfusion et de fixer ce glycogène même sans addition d'aucun extrait pancréatique.

BARRENSCHEEN [118] a obtenu la mise en réserve de glycogène à partir du glucose ou du lévulose ajoutés au sang normal qui traverse un foie de chien normal. Si le foie provient d'un animal dépancréaté, il n'y a pas fixation de glycogène.

FREUND et POPPER [469] réussirent à obtenir une fixation de glycogène en perfusant un foie de chien avec un liquide sucré et à augmenter considérablement le taux de cette fixation en additionnant le liquide d'extrait pancréatique.

La question a été reprise avec le secours de l'insuline : Comme nous l'avons vu plus haut, l'insuline rend au foie diabétique, *in vivo*, la possibilité de fixer du glycogène (BANTING, BEST [104 et 108]).

Une observation clinique de BURGESS [228] et de ses collaborateurs, déjà rapportée plus haut, est très suggestive à cet égard : Une femme diabétique, à la suite d'une injection massive d'insuline, suivie d'administration de glucose en quantité supposée équivalente, ne présentait ni glycosurie, ni variations importantes de la glycémie. Deux jours après, le traitement par l'insuline ayant été suspendu, il se produisit une glycosurie considérable, comme si le sucre ingéré avait été mis en réserve du fait de l'insuline, puis libéré après cessation de son influence.

Chez l'animal normal, nous avons vu plus haut l'insuline produire en apparence des effets opposés à son action chez le diabétique (Voir dans la 3^e partie, p. 276 et suivantes, le détail des expériences).

D'après DUDLEY et MARRIAN [398], l'insuline vide de leur glycogène le foie et les muscles de l'animal normal insuliné.

MAC CORMICK et MACLEOD [881] rapportent à l'hyperexcitabilité musculaire, cet appauvrissement en glycogène de l'animal insuliné.

MAGNUS LÉVY [916] a fait remarquer, à juste titre, qu'une semblable recherche ne devrait pas porter sur des animaux à jeun.

Seul, BABKIN [93] dit avoir observé une diminution du glycogène hépatique et musculaire chez les animaux insulinés après ingestion ou injection de sucre.

SCHWARTZ et BRICKA [1199] ne purent noter aucune modification de la teneur du foie en glycogène du fait de l'insuline.

L'insuline est sans action sur la fixation du glycogène par le foie de tortue isolé et perfusé (NOBLE et MACLEOD [1036]) qui, dans ces conditions, perdrait même du glycogène (BRENKMANN et FEUERBACH [209]).

Par contre, MAC CORMICK et ses collaborateurs [886] virent des animaux insulinés après administration de glucose mettre en réserve, dans leur foie, plus de glycogène que des animaux témoins nourris de même, mais non insulinés.

COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300] montrèrent également l'action favorisante de l'insuline sur la fixation du glycogène hépatique chez des cobayes insulinés aussitôt après injection de glucose.

De même, BINDI [163], reprenant la méthode de double perfusion du foie de chien, décrite par DE MEYER, et l'appliquant à l'étude de l'insuline, a vu le lobe perfusé avec du sang de chien insuliné se montrer plus riche en glycogène que les lobes perfusés avec du sang non insuliné. Sous l'influence de l'insuline, même le foie diabétique fixe du glycogène, et BINDI interprète les résultats opposés des autres auteurs en supposant que l'addition d'insuline au sang normal, sans addition de glucose en quantité correspondante, met l'organe dans des conditions anormales d'hyperinsulinémie et déplace l'équilibre dans le sens glycogène $\rightarrow$ glucose.

L'étude de la formation du glycogène hépatique a été reprise récemment par CORI et ses collaborateurs [320 et 323] au moyen de leur ingénieuse méthode de la fenêtre abdominale à couvercle vissé (Voir p. 281), permettant, sur l'animal vivant et non anesthésié, des prises de tissu hépatique et des dosages du glycogène et du sucre libre hépatique aux différents temps de l'expérience, ainsi que des prélèvements de sang sus-hépatique, pour dosage du sucre, en comparaison du taux glycémique de la circulation générale.

Rappelons que HEPBURN, LATCHFORD, MAC CORMICK et MACLEOD [600], ainsi que SIMONNET (1219) avaient, sans résultats bien nets, tenté précédemment cette étude comparative.

Chez l'animal normal, il y a formation de glycogène quand le taux du sucre libre hépatique, par enrichissement alimentaire ou parentéral du sang en glucose, dépasse le taux glycémique de l'animal à jeun.

Chez l'animal insuliné, le taux du sucre libre hépatique baisse à la suite du taux glycémique. Si l'on maintient la glycémie de l'animal insuliné au voisinage de la normale, on constate que le foie de l'animal insuliné forme encore du glycogène pour un taux correspondant à celui de l'animal normal à jeun.

En d'autres termes, l'insuline abaisse le taux du sucre libre hépatique à partir duquel la formation du glycogène est possible.

c. — Quelques théories récentes envisagent différemment l'action de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction glycogénique du foie.

Pour FREUND [468], l'insuline agit en contractant les vaisseaux du foie, permettant aux cellules hépatiques d'exercer au maximum leur capacité de fixation du sucre.

WOHLGEMUTH et KOGA [1368] concluent, de leurs expériences sur le chien, à une double action du pancréas sur le foie : A jeun, la sécrétion interne du pancréas se conduirait comme un « activateur », un excitant de la diastase glycogénolytique. Après un repas copieux, au contraire, elle se conduirait comme un « activateur » excitant la synthèse du glycogène. Étant donné ce que l'on sait de la réversibilité des actions diastasiques, le pancréas agirait, en somme, en orientant le fonctionnement de la diastase hépatique, soit dans le sens de l'hydrolyse, soit dans le sens de la synthèse. Cette théorie, nous semble-t-il, ne fait que reculer la question.

PAULESCO [1062] estime que l'incapacité des tissus diabétiques à retenir le glycogène est, non pas la cause, mais la conséquence de l'état diabétique.

Pour CRAMER [333], la synthèse et l'hydrolyse ne seraient pas des phénomènes d'ordre simplement diastasique, mais représenteraient l'activité d'une véritable sécrétion interne hépatique. La formation de glucose aux dépens du glycogène serait sous la dépendance du système sympathique et des hormones thyroïdienne et surrénale, dans le sens d'une exagération ; de l'hormone pancréatique, dans le

sens d'une inhibition. CRAMER admet, d'ailleurs, que l'action du pancréas puisse ne pas être exclusive, et qu'elle porte sur les oxydations tissulaires.

d. — Pour en terminer avec la question du glycogène, nous rapporterons les curieuses expériences de BISSINGER, LESSER et ZIFF [165].

Toute théorie étant mise à part, leur résultat représente la somme des modifications que peut apporter l'insuline à la teneur en glycogène et en glucose de l'organisme insuliné, pris dans son ensemble.

Les auteurs font d'abord remarquer, avec juste raison, qu'on ne doit pas étudier le glycogène sur l'animal insuliné à jeun, mais sur l'animal assez riche en hydrates de carbone pour qu'une formation de glycogène ne puisse être chez lui impossible *a priori*.

L'expérience porte sur des lots de souris aussi homogènes que possible. Les animaux reçoivent, en injection, de l'insuline et du glucose. Sur des sujets prélevés à intervalles donnés, après l'injection, on analyse la teneur totale en glycogène. Les chiffres les plus intéressants sont reproduits ci-dessous :

Une souris à jeun contient en moyenne 22 milligrammes de glucose et 20 milligrammes de glycogène. Si on lui injecte 50 milligrammes de glucose, elle contient :

A cet instant, . . .	72 mgr. de glucose, 20 mgr. de glycogène.
Une demi-heure après, 56 mgr. — —	25 mgr. — —
1 heure après, . . .	29 mgr. — — 35 mgr. — —

Si l'on a injecté de l'insuline en même temps que du glucose, les chiffres deviennent :

Une demi-heure après :

29 mgr. de glucose au lieu de 56, 36 mgr. de glycogène au lieu de 56.

1 heure après :

22 mgr. de glucose au lieu de 29, 20 mgr. de glycogène au lieu de 35.

Ces résultats montrent clairement : 1° que dans la première phase, l'insuline a favorisé la fixation du glycogène (36 milligrammes au lieu de 25 sans insuline); 2° que pour une dose suffisante d'insuline et au bout d'un temps plus long, le glycogène au contraire s'épuise (20 milligrammes de glycogène au lieu de 35).

Malgré notre effort, cette discussion des rapports unissant la

sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique est restée confuse, à cause du manque de cohésion entre les groupes d'expériences rapportés. Si quelque conclusion devait être tirée des faits, nous proposerions la suivante :

L'action de la sécrétion interne du pancréas sur la mise en réserve du glycogène, et peut-être sur la glycogénolyse, semble prouvée ; mais rien ne permet d'affirmer que cette action soit exclusive, ni même qu'elle soit la plus importante. Nous réserverons ainsi l'effet sur la consommation du sucre par les tissus, effet dont la discussion fera l'objet du sous-chapitre suivant (p. 406).

B. — Cyclisation en inosite.

Suivant une hypothèse de NEEDHAM, SMITH et WINTER [1018] l'inosite serait une des formes sous lesquelles l'insuline fait disparaître le glucose. La teneur du rat en inosite augmente en effet de 50 pour 100 après les convulsions produites par l'insuline. D'après les auteurs même, la petite quantité d'inosite produite (4 milligrammes en valeur absolue) ne peut expliquer que pour une faible partie la perte de glucose.

C. — Formation du sucre protéidique.

Par une sorte de combinaison lâche, le glucose peut s'unir aux matières protéiques des tissus, et spécialement du sang, pour former un corps capable d'échapper aux dosages du sucre libre par les méthodes ordinaires. Il était donc naturel de rapporter à la formation de ce sucre protéidique la disparition du sucre du sang sous l'influence de l'insuline.

Au cours de l'hypoglycémie par l'insuline, la teneur du sang en substances réductrices libérables par hydrolyse sulfurique ou tryptique augmente considérablement (SCOTT et BEST [1201]).

L'augmentation du pouvoir réducteur après hydrolyse du sang d'animal insuliné atteint 70 pour 100 du pouvoir réducteur du sang normal.

Ces résultats, qui s'opposent à ceux des premières recherches de MAC CORMICK [884], sur le même sujet, ont été confirmés par NITZESCU et POPESCU INOTESTI [1028], et par BIERRY [160], au moyen de dosages comparatifs du sucre protéidique dans le sang avant et pendant l'hypoglycémie produite par l'insuline.

Les résultats concordent : la teneur du sang en sucre protéidique, d'abord stationnaire quand la glycémie libre s'abaisse déjà, s'élève pendant la période de glycémie minima. Au cours de la période d'ascension de la glycémie libre et jusqu'à son retour à la normale, la glycémie protéidique diminue considérablement.

Tout se passe donc comme si le sucre libre du sang prenait en partie la forme protéidique du fait de l'insuline et subissait une transformation inverse quand l'insuline a cessé d'agir. Cependant, si l'on considère les chiffres en valeur absolue, on constate que le glucose engagé dans la combinaison protéidique ne représente qu'une faible partie du sucre disparu.

En outre, pendant la première phase de l'action de l'insuline, le sang perd du sucre libre sans augmentation correspondante de sa teneur en sucre protéidique. De l'avis même des auteurs, on ne peut donc envisager la formation d'un complexe protéidique comme le mécanisme par lequel la sécrétion interne du pancréas réglerait la glycémie.

Enfin, nous ne mentionnerons que pour mémoire une hypothèse de BERKELEY [136] sur la formation d'un pentose sous l'action de l'insuline.

D. — Transformation des hydrates de carbone en matières grasses.

L'hypothèse d'une influence de la sécrétion interne du pancréas sur la transformation du glucose en graisse de réserve a été proposée par KELLAWAY et HUGHES [682] et soutenue par GEELMUYDEN [489 à 491], en se basant sur l'observation suivante :

Chez les diabétiques, l'injection d'insuline élève le quotient respiratoire ; le fait est noté par l'unanimité des auteurs. Dans certaines circonstances, le quotient respiratoire a pu atteindre et même dépasser l'unité. Un quotient respiratoire supérieur à l'unité ne peut guère s'interpréter que par la transformation du glucose en un corps moins riche en oxygène (« économie » d'oxygène et libération de CO_2), que GEELMUYDEN suppose être la graisse. Et l'auteur y voit une confirmation de sa théorie du diabète par hyperproduction de sucre à partir des graisses et des albumines, processus qu'inhiberait l'insuline. Ces transformations auraient pour siège le foie.

DIXON, EADIE, MACLEOD et PEMBER [373], après avoir insisté sur

l'élévation du quotient respiratoire de l'animal diabétique et même de l'animal normal après insuline, estiment que rien ne démontre la transformation du glucose par l'insuline en une substance analogue aux graisses. GABBE [481], ayant constaté l'élévation du quotient respiratoire au-dessus de 1 chez des rats insulinés, trouve trop brève (20 à 40 minutes) la durée du phénomène pour justifier l'interprétation de GEELMUYDEN.

Enfin, DUDLEY et MARRIAN [398], étudiant la teneur en graisse des animaux avant et après action de l'insuline, n'ont remarqué aucune modification de cette teneur.

KÜHN et BAUR [712] ont confirmé cette observation.

Aussi l'hypothèse de GEELMUYDEN est-elle maintenant à peu près abandonnée.

2° — LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS RÈGLE-T-ELLE LA CONSOMMATION DU GLUCOSE PAR LES TISSUS ?

C'est l'hypothèse formulée, dès le début, par MINKOWSKI [975] et par HÉDON [561].

Dans le diabète par extirpation du pancréas, le sucre cesse d'être utilisé par les tissus ; il s'accumule donc, et la perte de glycogène n'est que la conséquence du trouble de l'utilisation du sucre : il y a appel de glucose au niveau des muscles qui travaillent, et cet appel va jusqu'à transformer au maximum le sucre que peuvent former les albumines [976].

KAUFMANN [678] constate de même que la consommation du sucre est diminuée chez l'animal dépancréaté.

Comme le fait remarquer avec juste raison MINKOWSKI, cette action se conçoit très bien sans la présence nécessaire d'un ferment glycolytique. Nous ne reviendrons pas ici sur la question de la glycolyse *hématique*, que nous avons montrée plus haut être hors de cause dans un processus localisé au niveau des tissus.

La théorie d'une action du pancréas sur la consommation du glucose et la théorie conjuguée du diabète par défaut d'utilisation du sucre reposent sur deux groupes de faits :

1° les tissus diabétiques consomment moins bien le sucre que les tissus normaux ;

2° les extraits pancréatiques, et spécialement l'insuline, augmentent la consommation du sucre au niveau des tissus.

Les expériences correspondantes ont été exposées à propos de la

localisation tissulaire et surtout musculaire de l'insuline, et nous ne reviendrons pas ici sur leur nomenclature ou leurs détails.

En conclusion de plusieurs revues générales sur la question, et assimilant l'insuline au principe endocrinien du pancréas, MACLEOD lui attribue comme rôle un appel de sucre au niveau des tissus, d'où « vide de glucose » (MAC CORMICK, MACLEOD, O'BRIEN et NOBLE [884]) et hypoglycémie, si les réserves sont épuisées, ou simplement si l'appel de sucre est plus rapide que la livraison à partir des réserves.

Cette conclusion, en réalité, ne résout pas la question : que devient le glucose ? Elle ne fait que la reculer.

Comme il a été établi dans le paragraphe précédent, le sucre n'est pas mis en réserve, ou, du moins, la quantité soustraite par mise en réserve ne représente qu'une faible partie de l'ensemble disparu.

BISSINGER, LESSER et ZIPF [165] ont vu la masse totale du sucre contenue dans le corps des souris diminuer du fait de l'insuline. Si ce glucose disparu n'est pas mis en réserve, force est d'admettre que sa molécule est décomposée, masquée ou brûlée. D'où l'hypothèse, très naturelle, d'une combustion du sucre.

Comment l'insuline peut-elle augmenter la consommation du sucre ? Deux modalités sont à envisager :

ou bien le sucre est oxydé complètement, jusqu'à ses termes finaux : CO^2 et H^2O ;

ou bien le processus n'est qu'ébauché, et l'action porte sur une ou plusieurs des transformations intermédiaires.

A. — *Y a-t-il oxydation complète du glucose ?*

On en peut chercher comme preuves le dégagement de chaleur au cours d'une réaction aussi exothermique, et mieux encore, la valeur des échanges respiratoires tissulaires et pulmonaires.

Or : *a.* — Malgré l'observation de LYMAN, NICHOLL et MAC CANN [875] (élévation de la production de chaleur 10 à 60 minutes après injection d'insuline), l'*étude des variations calorimétriques*, après injection d'un mélange glucose-insuline ne semble montrer ni augmentation des combustions (BOUCKAERT et STRICKER [206], HAWLEY [558]), ni élévation de la température (MATTON [946]).

b. — L'*étude des échanges respiratoires* montre bien un abais-

sement du quotient respiratoire chez le malade diabétique et chez le chien dépancraté, et une élévation, au moins passagère, de ce quotient, même chez le sujet normal, après administration des extraits pancréatiques du type insuline; mais cette variation qualitative ne s'accompagne pas nettement d'une modification quantitative, témoignant d'une augmentation de l'intensité des échanges, même si l'injection d'insuline s'accompagne d'administration de glucose (ACHARD [10], WILDER et KITCHEN [1343], BORNSTEIN et HOLM [201]) (Voir plus haut pages 287 et suivantes).

Nous ne reviendrons pas sur le détail des expériences correspondant à ces deux propositions. Les échanges respiratoires chez le chien dépancraté ont été envisagés à propos de l'étude du diabète par extirpation du pancréas (PORGES et SALOMON [1114]).

L'effet des extraits pancréatiques sur le métabolisme respiratoire a été rapporté à propos des essais antérieurs à l'insuline (Voir 2^e partie, p. 108 et 130, et, pour cette dernière, au cours de son étude pharmacodynamique (3^e partie, p. 287).

Quelques points de la discussion méritent cependant une mention particulière :

I. L'abaissement du quotient respiratoire chez l'animal dépancraté ne semble pas s'accompagner de troubles profonds du *métabolisme total*. Tout au plus, peut-on parler d'une orientation des combustions vers d'autres produits que les hydrates de carbone (Voir p. 411).

La consommation d'oxygène par le cœur de chien diabétique isolé et perfusé est du même ordre que celle du cœur de chien normal (STARLING et EVANS [1231]).

Au moyen de leur très originale méthode d'étude des tensions de O^2 et de CO^2 dans l'air injecté entre peau et muscle, CAMPBELL et DUDLEY [244] n'ont pu que confirmer les données précédentes : la tension de O^2 s'abaisse, celle de CO^2 s'élève, vérifiant l'élévation du quotient respiratoire, mais la quantité d'oxygène, absorbée au contact même des tissus, est beaucoup trop faible pour expliquer la disparition du glucose par une augmentation du métabolisme.

Les expériences de BURN et DALE [231] (Voir p. 286 le dispositif expérimental) ne permettent pas davantage de conclure à une oxydation du glucose disparu : l'excrétion de CO^2 par le cœur isolé n'augmente pas, si même elle augmente, dans la proportion où diminue le glucose. Chez l'animal décapité et éviscéré, le quotient res-

piratoire a toujours été l'unité, avant comme après l'injection d'insuline: le muscle semble ne consommer que du sucre. La consommation d'oxygène s'élève, mais, sauf dans une expérience, le CO^2 dégagé est loin de correspondre à la totalité du sucre disparu.

Enfin, BORNSTEIN, GRIESBACH et HOLM [199] ont comparé, chez un animal insuliné, la quantité d'oxygène que perdent 100 centimètres cubes de sang, au cours de la traversée d'un groupe de muscles, à la quantité de glucose perdue par ce sang pendant la même période: l'oxygène disparu ne pourrait brûler que le $1/4$ ou le $1/5$ du glucose disparu dans un même temps.

II. L'élévation du quotient respiratoire, après administration d'extraits pancréatiques aux animaux normaux ou dépancréatés, a pu être attribuée à l'*hyperventilation*, ou à l'hyperacidité des humeurs, enrichies en acide lactique sous l'influence des extraits, et libérant de ce fait le CO^2 avec excès.

A la première hypothèse s'opposent les résultats des expériences sur animaux curarisés (KROGH [708 et 710], HEYMANS et MATTON [613]), et l'élévation du quotient respiratoire, même sur les tissus étudiés in vitro (BÜCHNER et GRAFE [224]).

En outre, DIXON, EADIE, MACLEOD et PEMBER [373] ont bien observé une phase d'hyperpnée, chez le chien, avec élévation considérable de la ventilation, de la consommation de O^2 et de l'excrétion de CO^2 ; mais cette période ne correspond pas à l'élévation du quotient respiratoire, n'est pas influencée par l'administration de glucose, et n'a pas été retrouvée chez le lapin. Elle paraît en rapport avec une excitation des centres respiratoires par l'hypoglycémie, déjà profonde au moment de son apparition, plutôt qu'avec une élévation des combustions.

En ce qui concerne l'hypothèse d'une hyperexcrétion de CO^2 par formation de substances acides qui déplaceraient le CO^2 du sang et des tissus, et d'après les mêmes auteurs, le fait serait incompatible avec les observations sur le pouvoir de combinaison du sang avec CO^2 .

Par contre, suivant BRUGSH, BENATT, HORSTERS et KATZ [216] et d'après BRUGSH, HOSTERS et SHINODA [222], l'augmentation de la concentration du sang en ions H (abaissement du pH) serait suffisant pour expliquer l'hyperexcrétion du CO^2 et l'élévation du quotient respiratoire.

Tel est aussi l'avis de BAUR et KÜHN [126 et 713], du moins pour la première période de l'action de l'insuline.

III. *L'influence de la dose* d'insuline et du stade sur lequel porte l'observation paraît n'avoir pas été toujours assez prise en considération.

LESSER [830], dont nous avons rapporté plus haut (p. 291) les expériences, a montré qu'il fallait distinguer le cas où l'insuline était administrée à dose non convulsivante, et celui où la dose injectée provoquait l'apparition du syndrome hypoglycémique. Si, dans ce dernier cas, les oxydations, non seulement n'augmentent pas, mais même diminuent, pour des doses moyennes au contraire, et au cours de la première période tout ou moins, la consommation d'oxygène s'élève.

La discussion des chiffres obtenus montrent que ni l'enrichissement du sang en acide lactique, ni l'hyperventilation, ne peuvent suffire à rendre compte de l'excrétion du CO_2 , et qu'il s'agit bien d'une combustion.

Comme l'a remarqué TSUBURA [1287], il est tout naturel que la consommation de O_2 diminue quand l'hypoglycémie devient profonde et que le glucose disponible pour l'oxydation se fait rare.

IV. Enfin, si certains auteurs estiment que les chiffres plaident en faveur d'une augmentation des combustions après administration d'extraits pancréatiques à l'animal vivant, ou après addition de ces extraits (Voir p. 394) aux tissus *in vitro* (BÜCHNER et GRAFE [224]), d'autres considèrent cette *augmentation* comme *insuffisante pour expliquer la disparition du sucre par une combustion complète* (ACHARD [10]), et certains, comme TOLSTOÏ, LOEBEL, LÉVINE et RICHARDSON [1285], sont portés à croire que le glucose s'arrête, dans sa dégradation, au stade acide lactique. VERZÄR [1303], très antérieurement, avait déjà proposé pareille hypothèse.

Nous reprendrons cette question à propos de l'étude du métabolisme intermédiaire.

En résumé, rien ne s'oppose à ce que la sécrétion interne du pancréas agisse en favorisant l'oxydation complète du glucose, mais en aucun cas, cette oxydation complète ne semble affecter la totalité ou même la majorité du glucose disparu sous son influence.

Avant d'envisager l'hypothèse d'une action portant sur le métabolisme intermédiaire, nous noterons ici une interprétation un peu aberrante des faits exposés ci-dessous, interprétation assez vraisemblable,

du moins en partie, pour que MACLEOD [904] ait cru devoir y consacrer un paragraphe dans ses conclusions.

Suivant cette conception, la sécrétion interne du pancréas n'agirait pas sur le mouvement des réserves, ni sur l'intensité de la consommation, mais sur la *répartition du métabolisme* entre les trois grandes classes de substances nutritives : hydrates de carbone, graisses, matières protéiques.

KROGH [708] estime que l'insuline oriente l'utilisation vers les hydrates de carbone. Son principal argument est l'élévation du quotient respiratoire, après injection d'insuline, variation qualitative, sans accélération correspondante du métabolisme.

DALE [348], WEISS et REISS [1329], LAUFBERGER [771], KÜHN et BAUR [713], ISAAC [637] et surtout MAGNUS LÉVY [916] ont soutenu la même opinion.

ALLAN [905], pour montrer que la consommation porte électivement sur les hydrates de carbone après action de l'insuline, fait observer que chez le chien normal, ayant reçu une dose subconvulsivante d'insuline, l'azoturie diminue, cette diminution portant principalement sur l'urée. Il y aurait donc épargne des albumines par orientation de la dépense vers les hydrates de carbone.

En réalité, cette orientation vers les hydrates de carbone paraît plutôt en rapport avec une action de l'insuline sur le glucose disponible : à mesure que disparaît celui-ci, et sans préjuger de la nature de cette disparition, un appel est fait aux hydrates de carbone qui en fournissent facilement ; puis, éventuellement, et seulement beaucoup plus tard, aux albumines, et enfin aux graisses, qui en livrent plus difficilement.

B. — L'action porte-t-elle sur le métabolisme intermédiaire ?

Du sucre disparaît de l'organisme. La somme du sucre mis en réserve et du sucre complètement oxydé ne représentant qu'une partie de la quantité disparue au total, il est permis de se demander si l'action de la sécrétion interne du pancréas sur le glucose n'est pas une transformation incomplète, amenant sa molécule à un stade de désintégration intermédiaire.

Telle est l'hypothèse proposée par VERZÄR [1303], en conclusion de ses expériences sur le métabolisme respiratoire du chien dépan-

créaté : le trouble diabétique consisterait dans l'incapacité de l'organisme à conduire l'oxydation du sucre jusqu'au stade CO_2 , la combustion s'arrêtant par exemple au stade acide lactique. VERZAR envisage même dès cette époque (1914) l'importance que peut présenter la « lactacidogène » d'EMBDEN comme composé intermédiaire du métabolisme hydrocarboné normal ou diabétique.

Nous traiterons surtout cette question dans un paragraphe ultérieur, lorsque nous viendrons à discuter l'hypothèse d'EMBDEN, dans son application au problème qui nous intéresse. Nous présenterons alors les faits connus du métabolisme de l'acide lactique en rapport avec la sécrétion interne du pancréas. Les quelques expériences ci-dessous, étrangères à la théorie d'EMBDEN, sont néanmoins intéressantes au point de vue d'une influence du pancréas endocrine sur le métabolisme intermédiaire des hydrates de carbone :

a. — BAUMGARTEN [125] a fait ingérer, à des malades diabétiques et à des chiens dépancréatés, divers produits d'oxydation du sucre (acides gluconique, saccharique, mucique, glucuronique, tartrique). En aucun cas, ces corps n'ont été retrouvés dans l'urine : l'organisme diabétique les a détruits exactement comme l'aurait fait un organisme normal. L'auteur en conclut que le trouble diabétique porte sur l'étape initiale de la dégradation de la molécule de glucose.

b. — Suivant d'autres auteurs, l'action du produit pancréatique porte plus avant dans la suite de la désintégration du glucose.

POUR NEUBERG, GOTTSCHALK et STRAUSS [1021], l'acétaldéhyde serait une étape intermédiaire dans la décomposition du glucose au cours de son utilisation par les tissus. Une méthode originale a permis aux auteurs de recueillir et de doser l'acétaldéhyde en l'« interceptant », à mesure de sa formation *in vitro* (GOTTSCHALK [527]), dans une macération de tissus à l'étuve, au moyen de sulfite de calcium ajouté à la mixture. Dans ces conditions, l'insuline pancréatique et même la « glyckokinin » [526] végétale augmentent nettement la formation d'acétaldéhyde dans une digestion de cellules hépatiques, et cette augmentation est plus nette encore si des hydrates de carbone sont ajoutés au mélange.

De tous les hydrates de carbone, celui dont l'addition élève le plus la formation d'aldéhyde est le glycogène. Après lui viennent l'aldéhyde glycérique, l'acide hexose-monophosphorique, la dioxycétone, l'aldéhyde glycolique, le d-fructose, le d-glucose ; puis, moins actifs,

l'alcool éthylique, la mannite, l'acide glycérique; la glycérine et l'acide glycérophosphorique n'élèvent presque pas la formation d'aldéhyde.

De même, TOENISSEN [1282, 1283] a vu le muscle et le pancréas produire ensemble beaucoup plus d'acétaldéhyde que chacun d'eux pris séparément. L'acétaldéhyde aurait pour origine l'acide lactique, qui se décomposerait en acétaldéhyde et acide formique, suivant la réaction :



La sécrétion interne du pancréas influencerait sur l'intensité de cette réaction.

A l'appui de cette théorie, rappelons l'abaissement de la teneur en acide formique du sang de chien dépancraté, et son retour vers la normale sous l'influence de l'insuline (VIALE [1305]).

D'autre part, l'action de l'insuline sur l'alcool ou l'acétone semble inexistante *in vivo* : d'après HIRSCHFELDER et MAXWELL [617], l'intoxication par l'alcool ou par l'acétone ne modifie pas la réaction des lapins à l'insuline, pas plus que l'insuline ne modifie leur intoxication, proportionnelle, comme on sait, à la teneur du sang en acétone ou en alcool.

L'insuline n'augmente pas non plus l'oxydation directe de l'acide acétylacétique chez les souris (ROBERTSON et ANDERSON [1152]).

D'après COLLAZO et HÄNDEL [298], l'administration d'acétaldéhyde ferait disparaître les symptômes hypoglycémiques.

D'après ISAAC [638], l'insuline accélérerait la combustion de la dioxy-acétone *in vivo*.

c. — Enfin, ROSLING [1160], et surtout AHLGREEN [19 et 20], ont caractérisé au moins un début d'oxydation du glucose, en observant l'effet des extraits pancréatiques sur la décoloration du bleu de méthylène par les tissus, *in vitro*.

Nous avons déjà mentionné plus haut (p. 325) le principe de la méthode due à THUNSBERG, et les principaux résultats qu'elle a donnés à ces auteurs.

Le tissu musculaire normal, mis à l'étuve en présence de bleu de méthylène, le décolore lentement. Le phénomène ne se produit pas pour le muscle diabétique. L'addition de glucose n'accélère pas la décoloration. L'addition d'insuline l'accélère modérément. Mais

l'addition de glucose et d'insuline l'accélère considérablement, et la durée de la décoloration passe par exemple de 44 minutes à 29 minutes.

Comme nous l'avons noté plus haut, le lévulose et le galactose ne peuvent remplacer le glucose ; le mannose donne des chiffres du même ordre.

L'addition d'adrénaline à l'insuline diminue l'accélération du phénomène.

En un mot, les modifications de l'oxydation tissulaire semblent suivre les modifications de la glycémie jusque dans les antagonismes, et assez exactement pour qu'on puisse considérer l'une comme l'image de l'autre, et trouver dans ces observations un appui à la théorie d'une action de la sécrétion interne du pancréas sur l'oxydation au moins initiale du glucose, et à celle du diabète par incapacité des tissus à brûler le glucose.

D'après AHLGREEN [21], l'ensemble de l'action consiste en une modification de la molécule du glucose vers une forme plus oxydable par les tissus.

On doit envisager également la présence nécessaire d'une substance contenue dans le muscle vivant, mais très rapidement détruite après la mort, avant même que le muscle ait perdu sa contractilité.

En ce qui concerne les stades intermédiaires sur lesquels porterait l'influence pancréatique, on peut noter les quelques faits suivants :

D'après ROSLING [1160], les extraits pancréatiques accélèrent considérablement la réduction au bleu en présence des acides β -oxybutyrique et glutamique.

D'après NITZESCU et COSMA [1025], l'insuline accélère de même l'oxydation des acides pyruvique et β -oxybutyrique.

Au contraire, d'après AHLGREEN [23], s'opposant ainsi à la théorie de TOENISSEN [1283], l'insuline n'accélère pas l'oxydation de l'acide lactique, non plus que celle de l'acide β -oxybutyrique, ni de l'acide glycéro phosphorique.

De ce qui précède, nous pouvons conclure que, si rien ne prouve une action exclusive de la sécrétion interne du pancréas sur la mise en réserve des hydrates de carbone, rien ne prouve non plus une action exclusive sur leur oxydation totale ou partielle. L'une et l'autre paraissent effectives, mais leur somme elle-même ne rend pas compte de la totalité du sucre disparu.

C. — La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle à la fois le mouvement des réserves hydrocarbonées et la consommation du glucose par un processus initial et commun aux deux modes d'utilisation : synthèse et dégradation ?

Dans un dernier paragraphe, nous envisagerons les hypothèses récentes qui ont tenté de rapporter à un même phénomène initial à la fois la mise en réserve et la combustion du sucre, et d'expliquer, en outre, comment une partie du glucose peut disparaître à nos moyens d'investigation ordinaires, et spécialement à la réductimétrie, en passant à une forme dissimulée, préparatoire à l'utilisation.

a. — En raison de l'action évidente de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction d'utilisation du glucose, soit par mise en réserve, soit par consommation, quelques auteurs ont, récemment, soutenu l'existence, dans le produit pancréatique, de *deux agents distincts*, orientés l'un vers la synthèse (insuline à glycogène), l'autre vers la désintégration (insuline à combustion).

ARON [72 à 77] conclut ainsi de ses observations sur la régulation glycémique de l'embryon : 1° avant le développement des îlots de LANGERHANS de type définitif, tout se passe chez le fœtus comme si la régulation glycémique était assurée grâce à l'apport de l'hormone pancréatique maternelle.

2° Le développement des îlots de LANGERHANS de type définitif permet au fœtus une régulation glycémique autonome, et s'accompagne de la mise en jeu des facteurs caractéristiques de cette régulation chez l'adulte.

3° Bien que paraissant assurer primitivement la régulation glycémique fœtale, l'hormone pancréatique maternelle ne contrôle pas la fonction glycogénique du foie fœtal.

Le pancréas endocrine aurait donc deux fonctions distinctes ; son action générale sur la régulation glycémique serait indépendante de son action locale sur la fonction glycogénique (ARON, STULZ et SIMON [79]).

CAMMIDGE [238] tire la même conclusion de quelques expériences, d'ailleurs assez peu démonstratives : L'insuline, introduite par voie digestive, ne donne rien sur la glycémie ; cependant, elle est capable,

même prise par la bouche, d'agir sur le quotient respiratoire, en s'opposant à l'action de l'adrénaline (fait déjà observé par GARDIN [486], avec ses extraits pancréatiques). Il y aurait donc deux substances, l'une agissant sur la glycémie, l'autre capable de s'opposer à l'effet de l'adrénaline sur la glycogénolyse; la première seulement serait détruite par ingestion.

Enfin, AMBARD, SCHMIDT et ARNOVLJEVITCH [62], après comparaison des réactions de l'animal à l'état de veille et de l'animal chloralosé lors de l'hyperglycémie expérimentale, estiment qu'il existe dans l'insuline « deux hormones différentes : l'insuline à combustion, qui dégrade le glucose jusqu'à ses termes ultimes, l'insuline à glycogène, qui polymérise le glucose, par déshydratation, en glycogène ».

Malgré l'intérêt des observations qui les appuient et l'autorité des auteurs qui les défendent, ces hypothèses sur la nature double du produit pancréatique sont peu satisfaisantes pour l'esprit. On peut aussi leur opposer l'objection suivante : Il serait bien invraisemblable qu'un produit comme l'insuline de SOMOGYI, DOISY et SHAFFER puisse conserver aussi régulièrement sa dualité d'action à travers les purifications ultimes qui le rendent actif à la dose de quelques centièmes de milligramme. Il serait bien étonnant qu'une substance, en somme assez déterminée, puisse comporter deux actions différentes lui appartenant en propre, et que ces actions la suivent régulièrement dans toutes les transformations chimiques : solutions, précipitations, chauffages, actions diverses que peut subir l'insuline, sans la moindre apparence d'une dissociation.

b. — Combien est-il plus satisfaisant pour l'esprit, plus conforme aussi à la leçon des faits, de chercher, à la base des deux actions observées, un *phénomène initial préparatoire et commun*. Ainsi s'expliquerait le rôle à la fois « catabolique et anabolique » (ALLEN [35]), de la sécrétion interne du pancréas, « le vide de glucose » (MACLEOD [884, 900 et 904]) et sa polymérisation, par une action combinée portant à la fois sur le muscle et sur le foie (CORI, CORI et GOLZ [322]).

A vrai dire, l'idée d'une action initiale et commune de cet ordre n'est pas nouvelle, et MINKOWSKI [976] émettait déjà cette opinion.

Pour présenter aussi clairement que possible les hypothèses souvent confuses émises sur la nature d'une action commune, nous les classerons en deux groupes principaux :

Pour les unes, l'action porte sur une modification de nature stéréochimique permettant l'utilisation du sucre, soit vers la synthèse, soit vers la dégradation.

Les autres, s'appuyant sur les découvertes récentes d'EMBDEN, HILL et MEYERHOF, considèrent que la sécrétion interne du pancréas règle une ou plusieurs des étapes allant du glucose à ses formes d'utilisation, prenant pour terme obligatoire celui de composé phosphoré du type acide hexose-diphosphorique (« lactacidogène »).

α . — **Action stéréochimique.** — La rapidité avec laquelle l'insuline fait disparaître le sucre du sang, s'opposant à son inactivité, *in vitro*, sur le pouvoir réducteur du glucose, a porté certains auteurs à concevoir l'hypothèse d'une action préparatoire, remaniant la molécule du glucose de façon à la rendre plus attaquable, plus réactionnelle, aux fins d'utilisation anabolique ou catabolique.

D'après cette théorie, la modification de structure serait telle que, seules, les propriétés optiques du glucose soient affectées, le pouvoir réducteur restant le même.

Après avoir fait grand bruit et suscité de nombreux travaux, cette hypothèse sur le mode d'action de la sécrétion interne du pancréas, défendue surtout par WINTER et SMITH, est maintenant presque abandonnée.

Voici toutefois les points principaux de son histoire, ainsi que l'ont résumée LUNDGAARD et HOLBOLL [86g].

Le glucose chimiquement pur, tel qu'on l'obtient par exemple après plusieurs cristallisations dans l'alcool, présente le phénomène de la mutarotation: En solution récente, il présente initialement un pouvoir rotatoire spécifique de $+110^\circ$. Cette valeur diminue ensuite pour atteindre, en quelques heures, la valeur de $+52^\circ,5$, classiquement attribuée au glucose comme pouvoir rotatoire spécifique.

Cette observation a été expliquée par l'existence de deux formes stéréo-isomériques de glucose ayant des pouvoirs rotatoires distincts: la forme α , ayant pour $\alpha_D + 110^\circ$; la forme β , ayant pour $\alpha_D + 22^\circ$ environ. Le glucose pur anhydre serait du glucose α ; en solution, il se transformerait partiellement en glucose β . Cette transformation, lente à froid, rapide à chaud ou en présence d'une trace d'alcali, se poursuivrait jusqu'à établissement d'un équilibre tel que le pouvoir rotatoire du sucre dissous ait pour valeur $+52^\circ,5$.

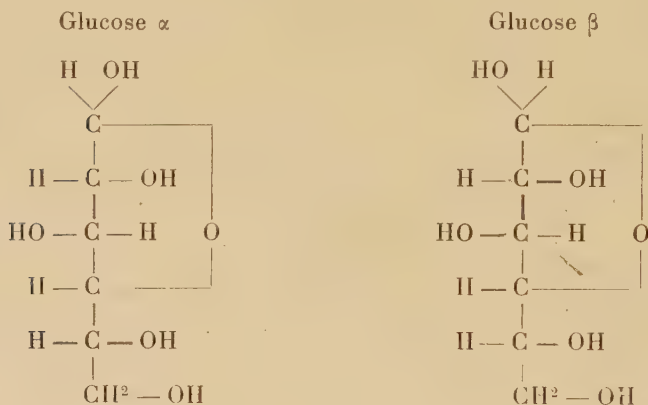
Rappelons que TANRET avait autrefois caractérisé 3 formes de glucose, dont une à pouvoir rotatoire peu élevé ($+22^\circ,5$); il avait nommé

cette variété « glucose γ », sans que ce terme ait rien à voir avec le glucose γ des auteurs contemporains, dont nous envisageons ci-dessous le rôle physiologique.

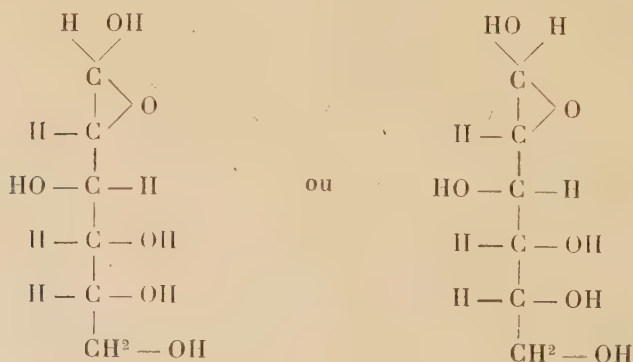
IRVINE [636] a dénommé γ une variété de glucose dont l'existence repose sur des probabilités plutôt que sur des preuves réelles. Ce glucose γ , supposé lévogyre, serait instable, et par conséquent très réactionnel. Après lui avoir attribué une structure énoïque oxyde d'éthylène, IRVINE a proposé plus récemment pour lui une formule oxyde de propylène.

Les formules ci-dessous rendent compte des structures envisagées pour ces différentes formes de glucose.

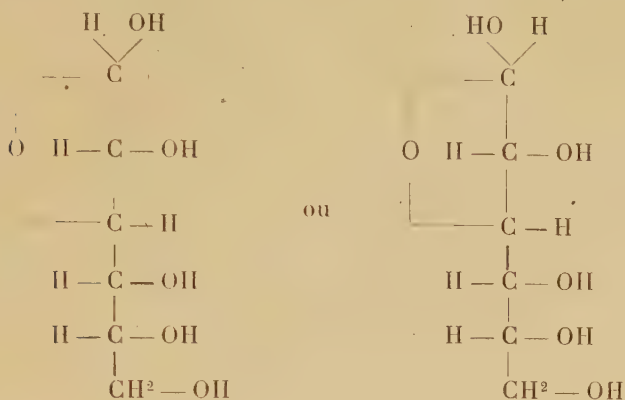
1° Formules *Oxyde de butylène* (forme stable):



2° Formules *Oxyde d'éthylène* (formule primitivement envisagée par IRVINE pour le glucose γ):



3° Formules *Oxyde de propylène* (formule actuellement proposée par IRVINE pour le glucose γ):



D'autre part, les propriétés optiques du sucre du sang n'ont pas été sans attirer depuis fort longtemps l'attention des auteurs :

Sans remonter jusqu'à CL. BERNARD, HÉDON [575] fait remarquer que le dosage chimique du sucre du sang donne une valeur supérieure au chiffre obtenu par dosage optique.

LÉPINE [819 et 806, p. 149] confirme cette observation et l'attribue à l'existence, dans le sang, d'une substance lévogyre, que les méthodes ordinaires de purification ne parviennent pas à éliminer. La dissociation cupro-polarimétrique est surtout marquée dans le sang de la veine sus-hépatique, où l'extrait alcoolique du sang de chien normal, bouilli avec du sulfate de soude, peut même présenter une déviation à gauche.

Par contre, HANRIOT [549] réussit à obtenir des chiffres concordants par dosage polarimétrique et par dosage réductimétrique, en opérant sur un extrait très purifié provenant de 30 litres de sang de cheval.

De même, TAKAHASI (cité par BAUDOUIN [122, p. 17]), opérant sur du sang de chien.

Plus récemment, VIALE [1305], opérant sur le sucre du sérum séparé par ultra-filtration, a trouvé des chiffres concordants entre les dosages optiques et les dosages chimiques, aussi bien dans le cas du sang diabétique que dans le cas du sang normal.

Sur ce sujet, voir aussi BANG [97].

Dans un ordre d'idées un peu différent, HEWITT et PRYDE [612]

montrèrent que du glucose en solution aqueuse étant mis au contact de muqueuse intestinale vivante, son pouvoir rotatoire diminuait sans modification du pouvoir réducteur. Les auteurs en conclurent à une transformation de la forme $\alpha\beta$ du glucose en sa forme γ , nécessaire pour que l'organisme puisse utiliser le glucose.

STIVEN et REID [1245], reprenant récemment l'expérience, ne purent en confirmer le résultat, non plus que VAN CREFELD [336]. RICHAUD et COIRRE [1143] en contestent vivement l'interprétation.

D'après CLARK [285], le pouvoir rotatoire d'un liquide de perfusion contenant du glucose est diminué par la traversée du pancréas, sans variation correspondante de son pouvoir réducteur. Un liquide de perfusion non glucosé, ayant traversé de même le pancréas, et abandonné ensuite quelques heures à l'étuve en présence d'une solution de glucose, abaisse le pouvoir rotatoire de cette solution.

Comme nous l'avons noté plus haut, CLARK [285] avait observé d'autre part que l'addition d'un perfusat de pancréas au liquide qui traverse le cœur isolé augmentait considérablement la consommation du glucose, d'où l'hypothèse :

Le pancréas contiendrait une enzyme capable de transformer le sucre du sang en une forme utilisable par les tissus et possédant un pouvoir rotatoire plus faible. L'auteur paraît, d'ailleurs, avoir songé primitivement plutôt à une modification du degré de condensation qu'à un changement de structure proprement dit.

Partant de ces faits, et cherchant à expliquer l'action de l'insuline, WINTER et SMITH [1351] publièrent, dès la fin de 1922, le principe de leur théorie, basée sur la comparaison d'une série de dosages optiques et polarimétriques du glucose, dans des extraits obtenus par une méthode personnelle et d'ailleurs fort complexe : traitement initial comme dans le procédé de Folin et Wu, puis concentration du filtrat dans le vide, précipitation par l'alcool, filtration, évaporation de l'alcool du filtrat, nouvelle concentration.

D'après les résultats ainsi obtenus, le sucre du sang normal aurait un pouvoir rotatoire plus faible que la valeur correspondante de la glycémie déterminée par réductimétrie. Au bout de trois ou quatre jours, la valeur polarimétrique rejoindrait la valeur réductimétrique (instabilité de la forme γ).

En outre, le sucre du sang normal, extrait par le procédé des auteurs, réduit rapidement à froid les solutions de permanganate, tandis que les solutions de glucose en équilibre $\alpha\beta$ ne le réduisent qu'avec une extrême lenteur.

Le sucre du sang diabétique ne présente pas les mêmes caractères. Son pouvoir rotatoire est supérieur à celui du sang normal et voisin de celui qui correspondrait au résultat des dosages chimiques. La réduction du permanganate à froid est incomparablement plus lente par le sucre du sang diabétique que par le sucre du sang normal.

D'où la théorie suivante :

Le glucose est introduit dans l'organisme sous la forme $\alpha\beta$ (équilibre des formes $\alpha\beta$, ayant pour $\alpha_D + 52^\circ,5$). Sous cette forme, le glucose n'est pas utilisable. Le pancréas fournit au sang une codiastase, qui, en présence de tissus musculaire ou hépatique, transforme le glucose inutilisable en forme utilisable, réactionnelle, le glucose γ . Si cette codiastase manque, le pouvoir rotatoire du sucre du sang reste élevé. Le sucre n'est pas utilisable par les tissus, le sucre inutilisé s'accumule : il y a diabète [1352 et 1353].

Si l'on restitue à l'organisme le principe pancréatique nécessaire à cette action, le sucre du sang est susceptible de donner à nouveau du glucose utilisable : le pouvoir rotatoire s'abaisse et s'éloigne de la valeur obtenue par réduction.

Après la théorie, voici les faits : rapportés déjà plus haut à propos des propriétés de l'insuline, ils valent d'être, de nouveau, présentés ici :

In vitro, des solutions de glucose ou de fructose, mises à l'étuve à 37° , en présence de très petites quantités d'insuline et d'extraits de foie, ont leur pouvoir rotatoire changé respectivement dans le sens d'un abaissement et d'une élévation. La réaction est accélérée par la présence de phosphates [1355].

L'insuline pure, en présence d'une solution sucrée, ne modifie pas ses propriétés optiques. Le pouvoir réducteur de la solution ne varie pas au cours de l'expérience. Au bout d'un certain temps, le pouvoir rotatoire revient à sa valeur initiale, ce qui prouverait l'instabilité du composé formé.

L'ébullition détruit l'activité du foie, elle ne modifie pas l'efficacité de l'insuline sur le phénomène [1352 et 1355].

In vivo, le pouvoir rotatoire du sucre du sang de lapin insuliné diminue progressivement jusqu'à disparaître quand l'animal est en convulsions [1357].

Le sang diabétique présente un pouvoir rotatoire anormalement élevé, qui augmente considérablement après hydrolyse modérée. Les osazones obtenues à partir du sucre du sang diabétique sont différentes de la glucosazone.

Les auteurs interprètent ces faits comme preuves d'une diminution de la teneur du sang diabétique en glucose γ .

Après injection d'insuline, le pouvoir rotatoire diminue et sa valeur se rapproche de celle du sang normal, comme si la proportion de glucose γ augmentait par transformation des formes butyléniques α et β en forme énolique γ .

Les résultats fournis par ces expériences *in vitro* peuvent être, dans leur ensemble, schématisés par le graphique ci-dessous :

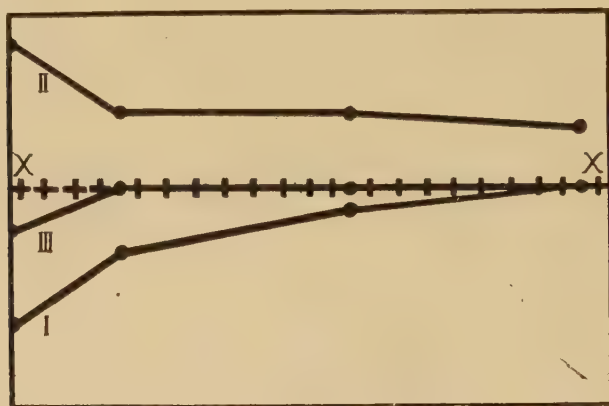


Fig. 6. — (D'après WINTER, SMITH et FORREST [1363], p. 228).

Graphique représentant les modifications de la valeur polarimétrique du sucre du sang, étudiées *in vitro*, dans différentes circonstances :

I. Sujet normal; — II. Sujet diabétique non insuliné; — III. Sujet diabétique insuliné.
En abscisse, les temps, en jours.

En ordonnée, la valeur de la glycémie, calculée d'après la déviation polarimétrique.

La ligne X-X (+ + + + +) représente la valeur de la glycémie fournie par le dosage cuprométrique.

Ce schéma peut être interprété comme suit :

1° Chez le sujet normal, x_D initial du sucre du sang est notablement inférieur à la valeur représentée par X. Il remonte rapidement vers cette valeur, qu'il atteint vers le troisième jour : la forme instable γ s'est changée en formes stables α et β .

2° Chez le diabétique, x_D initial est supérieur à la valeur représentée par X, et très supérieure à x_D du sucre du sang normal. Il s'abaisse, et tend vers la forme d'équilibre $\alpha\beta$, sans toutefois atteindre la valeur correspondante.

3° Chez le diabétique insuliné, x_D initial est, comme chez le sujet

normal, au-dessous de la valeur calculée d'après le pouvoir réducteur X. Il s'élève rapidement, et, dès le premier jour, rejoint cette valeur.

Les résultats de WINTER et SMITH furent confirmés dans leur ensemble par EADIE [402], moins affirmatif pourtant dans ses conclusions. Les chiffres sont trop peu concordants pour qu'on puisse les interpréter avec certitude.

D'autre part, la lenteur de la variation polarimétrique incline peu vers l'hypothèse d'un composé très réactionnel. Enfin, la complexité du mode d'extraction du sucre peut être rendue responsable des résultats, et EADIE est porté plutôt à penser qu'il y a formation de glucosides s'hydrolysant progressivement, ou de substances lévogyres progressivement détruites. Des publications ultérieures de WINTER et SMITH [1362] paraissent également favorables à cette hypothèse.

SLOSSE [1221], ISCOVESCO et BOUGE [640] virent l'insuline abaisser le pouvoir rotatoire d'une solution de glucose, même en l'absence de pulpe organique. Les chiffres présentés par ces auteurs montrent d'ailleurs quelques irrégularités.

Par contre, ni MOZOTOWSKI [1090], ni ENSELME [419], ni VIALE [1305] n'ont pu confirmer ces faits.

HEWITT [611], ayant vivement critiqué les méthodes et les conclusions de WINTER et SMITH, ceux-ci [1354] durent ainsi réduire leurs affirmations :

1° Il est évident qu'il existe, dans le sang, un sucre réactionnel ;
2° la formation de glucose γ dans le corps n'est pas nettement démontrée ; 3° il est évident qu'il existe, dans le sucre du sang diabétique, quelque chose qui le différencie du sucre du sang normal ; 4° il n'est pas jusqu'ici démontré que l'intestin joue un rôle important dans cette différenciation.

Les travaux de WINTER et SMITH ont été repris et critiqués par VISSCHER [1315]. D'après lui, les différences constatées entre sang normal et sang diabétique ont pour origine les variations de la teneur en ions H (pH) : pour un même sang normal, on obtiendrait, si le filtrat est neutre, des valeurs correspondant au sang normal suivant WINTER et SMITH ; si le filtrat est fortement acide, des valeurs correspondant, suivant ces auteurs, au sang diabétique. Dans le sang d'un diabétique mort dans le coma, VISSCHER a trouvé une variation du pouvoir rotatoire comparable à celle du sang normal.

THANNHAUSER et JENKE [1260] n'ont pas davantage observé d'altérations des propriétés optiques du sucre du sang, différentes chez le

sujet normal et chez le diabétique. Des injections intraveineuses de solutions fraîchement préparées de glucose β ont élevé la glycémie de la même façon que des solutions de glucose ordinaire en équilibre $\alpha\beta$.

VAN CREFELD [336], pour éliminer la principale objection faite à WINTER et SMITH, celle d'employer une méthode d'extraction trop compliquée, a étudié la nature du sucre en utilisant l'humeur aqueuse et le sérum ultrafiltré. Pour un liquide normal, l'auteur ne put observer de différences entre les résultats du dosage optique et ceux du dosage chimique par réduction. De même VIALE [1305] opérant aussi sur du sang ultrafiltré.

D'après VAN CREFELD [336], l'insuline, ajoutée au liquide de perfusion d'un cœur isolé, n'y parut pas causer la mutarotation.

Après un exposé historique très complet de la question, LUNDGAARD et HOLBOLL [868 et 869] en ont repris l'étude en utilisant la dialyse des mixtures en expérience à travers des tubes de collodion séchés dans l'alcool à 80°, pour obtenir, à partir du sang, une liqueur sucrée limpide.

Les résultats les plus importants peuvent être ainsi résumés :

Si l'on met de l'insuline en présence de solutions sucrées additionnées ou non de sang normal, le pouvoir rotatoire du dialysat ne change pas. Si donc le sucre sanguin du sujet normal passe de la forme $\alpha\beta$ à une forme à pouvoir rotatoire plus faible, c'est hors des vaisseaux.

Si, par contre, on met de l'insuline en présence de solutions sucrées en équilibre $\alpha\beta$, additionnées cette fois de tissu musculaire, le pouvoir rotatoire du dialysat diminue, sans modification du pouvoir réducteur.

Le tissu musculaire seul, comme l'insuline seule, sont incapables de provoquer cette modification,

Parmi les facteurs qui influent sur le processus, on doit noter les proportions de l'insuline et du tissu musculaire. La quantité de glucose transformé augmente avec la teneur en tissu musculaire, mais la courbe est favorable aux petites doses. De même, la courbe en fonction des quantités d'insuline mises en œuvre.

L'activité du tissu musculaire est brève : au bout de 2 heures, le muscle a perdu la propriété qui nous intéresse, et qui semble liée aux processus vitaux cellulaires.

Dans les conditions des expériences, la processus par lequel le glucose prend une forme à pouvoir rotatoire moins élevé est réver-

sible. Cette action inverse est lente, ce qui permet l'absorption et l'utilisation du glucose transformé.

Dans aucune expérience, et même en présence de pulpe musculaire, les auteurs n'ont vu l'insuline, *in vitro*, se montrer capable de brûler du sucre ou de le transformer en glycogène.

En résumé, et malgré les observations assez nettes de LUNDSGAARD et HOLBOLL, les résultats sont trop incertains pour entraîner aucune conclusion formelle sur la théorie de WINTER et SMITH. En particulier, rien ne prouve le rôle important, ni même l'existence du glucose γ dans l'économie.

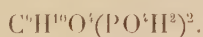
Il n'en reste pas moins possible que la sécrétion interne du pancréas agisse sur la molécule du glucose et la prépare à l'utilisation en modifiant sa structure.

β . — **Action portant sur le métabolisme suivant EMBDEN.** — Devant les incertitudes des théories optiques, de nouvelles hypothèses furent émises, s'appuyant sur une base plus solide que l'existence d'un glucose γ jamais isolé. Un lien fut établi entre les modifications du métabolisme du phosphore et de l'acide lactique d'une part, et le processus de disparition du sucre au niveau des muscles, conçu par EMBDEN, HILL et MEYERHOF, d'autre part.

L'action de la sécrétion interne du pancréas sur ce processus paraît actuellement démontrée.

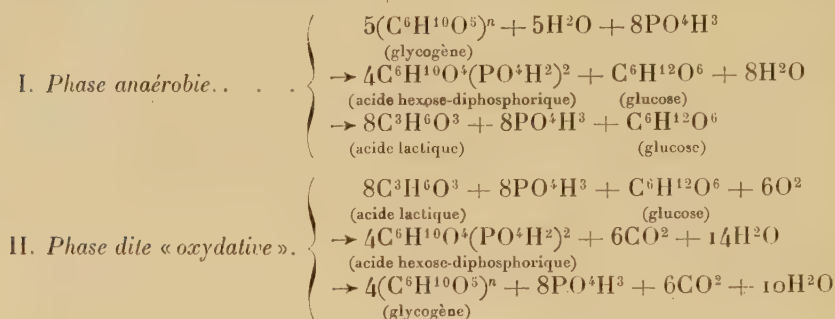
I. HYPOTHÈSE (résumée d'après BRUGSH, BENATT, HORSTERS [216]).

Suivant EMBDEN, HILL et MEYERHOF, le glucose n'est pas brûlé directement au niveau du muscle. A partir du glycogène se forme un éther diphosphorique du glucose analogue au lactacidogène trouvé par HARDEN et YOUNG dans la levûre de bière et pour lequel la formule suivante a été proposée :



Le sort ultérieur de cet acide hexose diphosphorique comprendrait deux temps : dans une première phase, anaérobie, le lactacidogène se partagerait en acide phosphorique et acide lactique. Cette phase ne consommerait pas d'oxygène (phase « anoxybiotique » des auteurs allemands), et dégagerait très peu de chaleur. Dans un second temps, une partie de l'acide lactique serait oxydée, cependant qu'une autre partie, la plus importante, formerait à nouveau du glycogène (phase « oxybiotique » des auteurs allemands).

Le schéma ci-dessous, rapporté par BRUGSH, BENATT et HORSTERS [216], représente assez bien la marche hypothétique des réactions :



Le rôle important que joue le glycogène dans ce processus de désintégration du glucose, au cours de son utilisation par l'organisme, semble avoir été prévu par MINKOWSKI. Dès 1893, en effet [976], il avait émis l'hypothèse suivant laquelle le passage du sucre par le stade glycogène serait nécessaire à son utilisation. Cette nécessité de passer par le stade glycogène n'existerait pas pour l'utilisation du lévulose. Celui-ci, nous l'avons vu, peut en effet former du glycogène ou produire du travail, même chez l'animal dépancréaté.

Plus tard, DE MEYER [971 et 972] avait envisagé les choses d'un point de vue analogue bien qu'un peu différent : pour lui, le passage du glucose au glycogène se ferait en deux temps réglés chacun par une fonction différente :

1° Passage de la forme aldose à la forme cétose (conversion du glucose en lévulose).

2° Polymérisation du sucre cétosique (lévulose) en glycogène.

La première fonction, fonction « cétogénique », serait réglée par le pancréas, et son défaut engendrerait le diabète. La deuxième appartiendrait en propre au foie et son défaut causerait la lévulosurie.

Plus près de nous, MAC CORMICK, MACLEOD, NOBLE et O'BRIEN [882] font remarquer que « si la formation de glycogène est stimulée par l'insuline dans les muscles de l'animal normal, il est difficile de supposer comment la combustion pourrait être ainsi augmentée sans que l'on imagine la formation du glycogène musculaire comme un stade nécessaire de la transformation du glucose en sa forme utilisable ».

Enfin, d'après WILDER et KITCHEN [1343], l'ingestion de glycogène, comme aussi d'ailleurs celle de *d*-mannose, de *d*-galactose et de

d-fructose, élèvent le quotient respiratoire du diabétique qui a reçu de l'insuline.

Laissant ces considérations historiques, nous chercherons à préciser sur quelle étape du processus indiqué par EMBDEN l'insuline peut être supposée porter son action.

Le point semble encore assez peu déterminé. Les principales modifications du métabolisme capables d'éclairer la question peuvent être ainsi présentées :

II. OBSERVATIONS. — 1. — *Modifications portant sur l'acide lactique.*
— EMBDEN et ISAAC [415] ont observé que le foie de chien dépancréaté, à l'inverse du foie de chien normal, ne décompose pas en acide lactique le glucose ajouté au sang défibriné qui le perfuse.

Au niveau du muscle cependant, et d'après PARNAS [1058], le métabolisme de l'acide lactique serait analogue chez la grenouille normale et chez la grenouille dépancréatée, aussi bien au travail qu'au repos.

L'influence de l'insuline sur la formation ou la disparition de l'acide lactique au niveau du sang, du foie et des muscles, a été l'objet de travaux nombreux, dont nous avons rendu compte au cours de la troisième partie (action de l'insuline sur le sang et sur le muscle, voir pp. 266, 269 et 283).

Seuls, les résultats de TOLSTOÏ et de ses collaborateurs [1285] sont aberrants.

Les expériences des autres auteurs (BRIGGS, KOECHIG, DOISY et WEBER [210], COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300], COLLAZO et SUPNIEWSKI [301]) et surtout de KÜHN et BAUR [712 et 713] montrent une augmentation de la teneur du sang en acide lactique pendant la chute de la glycémie par l'insuline, comme si de l'acide lactique était fourni en abondance aux dépens du glycogène des tissus qui le contiennent : foie et muscle.

Cependant d'après LAUFBERGER [771], la formation d'acide lactique, observée après injection d'insuline, ne serait due qu'à l'hyperactivité des muscles.

Chez l'animal à jeun, l'acide lactique du sang diminue plutôt après insuline (COLLAZO et SUPNIEWSKI [301]). Ces auteurs font remarquer en outre que le lactate de soude prévient ou guérit les convulsions hypoglycémiques.

D'après COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [299 et 300], les muscles d'animaux insulinés sont susceptibles de fournir plus d'acide lactique par

hydrolyse que les muscles d'animaux non insulinés. L'influence de l'insuline est plus nette encore *in vitro*, où l'addition d'insuline à la pulpe musculaire augmente la teneur en acide lactique et en $P^{2}O^{5}$ du produit d'hydrolyse.

Ces faits peuvent être interprétés dans le sens d'une influence de l'insuline sur la décomposition du lactacidogène au niveau du muscle et s'accordent avec l'augmentation de la teneur du sang en acide lactique chez l'animal insuliné et suffisamment pourvu en hydrates de carbone.

Enfin, d'après FOSTER et WOODROW [463], le pancréas contiendrait un principe différent de l'insuline, et capable d'inhiber la libération d'acide lactique par la pulpe musculaire.

2. — *Modifications portant sur le métabolisme du phosphore.* — Leur signification est beaucoup plus nette.

Dans une série de travaux publiés en 1923 [411], ELIAS et ses collaborateurs avaient attiré l'attention sur l'importance des ions $P^{2}O^{5}$ dans le mécanisme de la régulation glycémique : l'injection intraveineuse de phosphates alcalins peut abaisser la glycémie de l'animal normal ; cet abaissement est très net chez le chien dépancréaté.

Par contre, chez le diabétique, l'administration de glucose ne provoque pas, comme chez l'animal normal, une rétention du $P^{2}O^{5}$ inorganique (PERLZWEIG, LATHAM et KEEFER [1087]).

WIGGLESWORTH, WOODROW, SMITH et WINTER [1339] semblent avoir observé, les premiers, qu'après injection d'insuline, le $P^{2}O^{5}$ inorganique diminuait rapidement dans le sang. L'appauvrissement du sang en $P^{2}O^{5}$ inorganique persiste plusieurs heures après cessation des convulsions et de l'hypoglycémie. Chez le lapin insuliné, qui a reçu du glucose, la pauvreté du sang en $P^{2}O^{5}$ inorganique peut durer 24 heures et plus (WINTER et SMITH [1361]).

De nombreux auteurs (Voir p. 269), ont confirmé cet appauvrissement du sang en $P^{2}O^{5}$ inorganique.

En conséquence, l'excrétion du $P^{2}O^{5}$ dans l'urine est très diminuée pendant la période soumise à l'influence de l'insuline (BLATHERWICK, BELL et HILL [167], SOKHEY et ALLAN [1222], PERLZWEIG, LATHAM et KEEFER [1087]).

III. INTERPRÉTATION. — Tels sont les faits, parfaitement démontrés. Sur leur interprétation, la difficulté est grande et les auteurs sont loin d'être d'accord.

1. — Suivant les uns, l'action du pancréas porterait sur la *formation du composé hexose-phosphorique*.

Envisagée par WIGGLESWORTH, WOODROW, SMITH et WINTER [1339], cette hypothèse s'accorde avec la majorité des résultats expérimentaux : le P^2O^5 inorganique s'unit au glucose présent dans le sang, ou produit par hydrolyse du glycogène ; à sa disparition du sang, en même temps que celle du glucose, correspond leur union sous forme d'hexose-diphosphate.

La pauvreté du sang en P^2O^5 inorganique a pour conséquence la diminution de la phosphaturie. L'action de l'insuline terminée, et avec un certain retard, l'acide hexose-phosphorique accumulé se dissocie ; le P^2O^5 libéré en excès dans le sang passe en grande quantité dans l'urine, le lendemain du jour où le sujet a reçu de l'insuline.

La réalité de ces faits a été démontrée par HARROP et BÉNÉDICT [555 et 556].

Du côté du muscle, la formation de lactacidogène est prouvée par l'augmentation du P^2O^5 total et du P^2O^5 organique chez l'animal au repos (HARROP et BÉNÉDICT [555 et 556], KAY et ROBINSON [681], AUDOWA et WAGNER [88 et 89]).

D'après KAY et ROBINSON et d'après AUDOWA et WAGNER, les chiffres de P^2O^5 fixé par le muscle sous forme organique correspondraient à une quantité de glucose suffisante pour expliquer l'hypoglycémie consécutive à l'insuline.

L'expérience de KOLODRIEWSKA et FUNK [700], qui voient les injections de phosphates augmenter l'action de fortes doses d'insuline, semble appuyer cette hypothèse. De même, la diminution de la concentration du sérum en phosphates inorganiques, après ingestion de glucose chez le sujet normal.

Contre cette théorie d'une influence sur la formation de l'acide hexose-phosphorique, WINTER et SMITH [1361] font remarquer que le taux du P^2O^5 inorganique reste encore longtemps abaissé, quand la glycémie est revenue à la normale depuis longtemps déjà.

D'autre part, COLLAZO, HÄNDEL et RUBINO [300] ont vu que le muscle, non seulement ne forme pas, mais tendrait plutôt à perdre du lactacidogène (acide hexose-diphosphorique) sous l'influence de l'insuline.

Pour ENSELME [419], l'insuline se montre inactive sur l'acide hexose-phosphorique *in vitro*.

2. — Aussi, suivant d'autres auteurs, l'action du pancréas porte-

rait-elle, non plus sur l'édification de la combinaison hexose-phosphorique, mais sur sa *dissociation*.

C'est plutôt dans ce sens que plaiderait la formation augmentée d'acide lactique signalée plus haut.

Telle est l'opinion de BRIGGS, KOECHIG, DOISY et WEBER [210]. Ces auteurs font observer en outre que le foie diabétique semble avoir perdu le pouvoir de former l'acide lactique à partir du glucose (fait signalé déjà par EMBDEN et ISAAC [415]).

Il n'est pas sans intérêt de rappeler que la glycolyse sanguine, menée aseptiquement *in vitro*, produit de l'acide lactique aux dépens du glucose.

BIERRY et MOQUET [156] ont montré qu'il y a dans le sang étudié *in vitro*, parallèlement à la disparition du sucre libre et à la formation d'acide lactique, une libération de phosphore inorganique. Tout se passe comme si le glucose prenait la forme hexose-phosphorique dans les globules avant d'être transformé en acide lactique. Cette observation montre un rapport des plus intéressants entre l'action de l'insuline *in vivo* et la glycolyse *in vitro*.

3. — Pour d'autres encore, l'action du pancréas *dépasse le stade de l'acide lactique*.

L'influence de l'insuline sur les effets de réduction en présence d'oxydants très doux, comme le bleu de méthylène (AHLGREEN [19 et 20]), la consommation d'oxygène démontrée par BÜCHNER et GRAFE [224], l'augmentation de la formation d'acétaldéhyde (NEUBERG, GOTTSCHALK et STRAUSS [1021], NEUBERG et GÖTTSCALK [1020], TOENISSEN [1282 et 1283], ont pu être interprétées comme témoins d'une dégradation du glucose dépassant le terme acide lactique.

L'augmentation de la teneur du sang et des tissus en acide lactique sous l'influence de l'insuline cadre mal avec cette hypothèse.

4. — Enfin, des auteurs, comme BISSINGER, LESSER et ZIPF [165], BRUSH et ses collaborateurs [214 à 222], TSUBURA [1287], BURN et DALE [231] estiment que la sécrétion interne du pancréas agit sur *l'ensemble du processus*, à la fois dans le sens de l'analyse et de la synthèse : une part de l'énergie dégagée à la faveur de la phase « oxybiotique » est employée à l'action synthétique, et l'utilisation du glucose par combustion fournit les calories nécessaires à l'utilisation d'une autre partie par mise en réserve et formation de glycogène.

BRUGSH, BENATT, HORSTERS et KATZ [216] ont suivi le phénomène par des dosages en série du glucose, de l'acide lactique, du $P^{2}O_5$ et du glycogène sur des organes prélevés aussitôt après la mort de l'animal, finement broyés et mis en suspension dans du Ringer.

Le tableau suivant, donné par BRUGSH [215], résume les observations portant sur la pulpe hépatique dans le cas d'animaux dépancréatés, normaux ou insulinés. La dernière colonne (Conclusions) indique la prédominance, dans chaque cas et suivant l'auteur, du processus « anoxybiotique » sur le processus « oxybiotique » ou inversement.

	FORMATION DE GLUCOSE	DÉFICIT EN SUCRE	FORMATION D'ACIDE LACTIQUE	CONCLUSIONS
	—	—	—	—
Animal dépancréaté.	+ +	0	+	Anox $\geq$ Ox
Animal normal.	+	0	+	Anox $>$ Ox
Animal insuliné modé- rément.	0	0	0	Anox = Ox
Animal insuliné forte- ment avec syndrome hypoglycémique.	0	+	0	Anox $<$ Ox

En somme, dans le cas du sujet normal, dans le cas du diabétique insuliné et dans le cas du sujet modérément insuliné et artificiellement enrichi en sucre, la mise en réserve du glycogène égale ou dépasse la combustion.

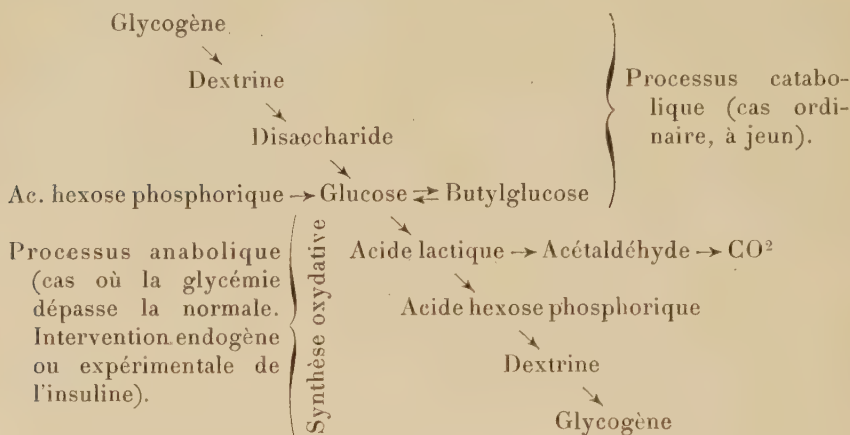
Dans le cas du diabétique non insuliné, le processus anoxybiotique l'emporte sur le processus de combustion très diminué : il y a à la fois perte de glycogène et défaut de combustion du glucose.

Dans le cas du sujet insuliné à jeun ou hyperinsuliné, le processus oxybiotique l'emporte : le foie perd du sucre plus qu'il n'en gagne.

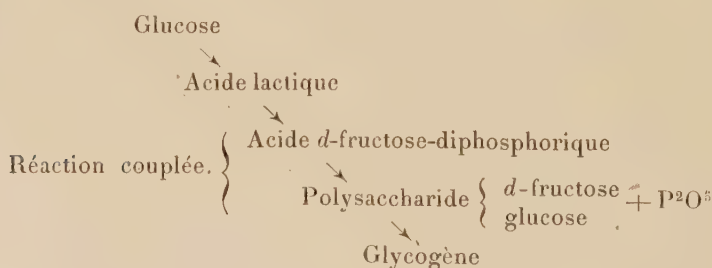
D'après les résultats de ce tableau, l'insuline semble agir en activant un ferment oxybiotique, d'où combustion du glucose, et, par là, dégagement de l'énergie nécessaire à la formation de glycogène à partir de l'acide lactique ou même à partir des acides gras, par l'intermédiaire du butylglucose (BRUGSH, HORSTERS et KATZ [221]).

Le schéma suivant, des mêmes auteurs, rend compte des étapes du métabolisme hydrocarboné qu'envisage leur hypothèse et indique

le rôle joué par l'insuline dans la marche du processus chez le sujet normal.



Comme nous l'avons noté plus haut, BRUGSH et HORSTERS ont observé [220] une rotation optique du sucre hépatique vers la gauche, au cours de l'hydrolyse du foie ; l'hydrolyse du muscle leur a montré une modification du pouvoir rotatoire dans le même sens, simultanément à la libération de P²O⁵ inorganique. Les auteurs ont pensé qu'il s'agissait d'un polysaccharide intermédiaire, hydrolysable en sucre droit et sucre gauche (probablement le *d*-fructose). D'où le schéma suivant, qui complète le précédent, dans la partie correspondant à l'action de l'insuline :



Cette curieuse théorie, dont nous avons tenu à présenter les points essentiels, serait tout à fait satisfaisante pour l'esprit si elle ne rendait pas assez difficile l'interprétation de certaines expériences, comme celles qui portent sur les échanges respiratoires et la thermogénèse.

TSEBURA [1287] semble avoir prévu cette critique quand il estime

que l'étude des échanges gazeux chez le chien, bien nourri et insuliné, est toute en sa faveur d'une « synthèse oxydante ».

Nous ne discuterons pas ici l'hypothèse de GREENWALD, GROSS et SAMET [538], purement théorique, et d'ailleurs analogue aux précédentes : on y voit une combinaison de glucose et de phosphates, le « Glucose X » servir d'intermédiaire au métabolisme du sucre. L'insuline accélérerait la formation de ce composé à partir du glycogène ou du glucose. Le sort ultérieur de ce glucose X serait, soit l'oxydation, soit la mise en réserve sous forme de glycogène ou même de graisse.

Enfin, pour FLEISCH [452], l'action de la sécrétion interne du pancréas porterait primitivement sur l'étape glucose $\rightarrow$ lactacidogène, ce composé pouvant donner, soit de l'acide lactique et ses produits d'oxydation, soit du glucose, susceptible lui-même de se polymériser en glycogène ou de se transformer en graisse. Nous ne reprendrons pas l'exposé compliqué et d'ailleurs purement théorique de cette hypothèse, publié dans la *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*.

CONCLUSION

Les paragraphes qui précèdent montrent le nombre et la variété des théories émises sur le mode d'action de la sécrétion interne du pancréas. Tirer des faits une conclusion formelle semble encore prématuré ; cependant, la probabilité d'une action sur le métabolisme intermédiaire l'emporte sur les hypothèses d'oxydation totale ou de polymérisation. En particulier, l'intervention du pancréas dans la formation ou dans le devenir d'un composé hexose-phosphorique, qui pourrait être le lactacidogène d'EMBDEN, présente beaucoup de vraisemblance.

Il resterait à préciser sur quels points de l'évolution chimique de ce composé porte l'action, en admettant qu'elle se limite à l'une des réactions.

Il resterait enfin, soit à infirmer de manière formelle, soit à interpréter dans cette hypothèse, les faits observés de variation des propriétés optiques du glucose. Ni dans nos lectures, ni dans nos conversations avec des personnes compétentes, nous n'avons appris qu'un travail eût été effectué sur les rapports qui peuvent unir les phénomènes optiques et le métabolisme hydrocarboné, envisagé suivant le processus conçu par EMBDEN, HILL et MEYERHOF.

MATTHES [944] a fait toutefois remarquer que l'hypothèse d'une forme intermédiaire du glucose, comportant une structure énolique,

ne peut s'accorder avec la théorie d'EMDEN, qui scinde par le milieu, en deux molécules d'acide lactique, la molécule de glucose : une forme éolique ne permettrait pas semblable rupture.

III. — QUELLE EST LA NATURE BIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION INTERNE DU PANCRÉAS ?

A cette question, encore moins qu'aux précédentes, les faits ne fournissent pas jusqu'ici de réponse définitive.

Nous bornant à grouper de notre mieux les résultats et les interprétations des expériences, nous nous efforcerons de les mener vers une conclusion tout au moins provisoire.

La nature biologique de la sécrétion interne du pancréas, produit chimiquement indéterminé, mais caractérisé par son pouvoir de faire disparaître le glucose du sang par un processus également indéterminé, peut être conçue suivant deux hypothèses principales :

— ou bien le produit agit sur la matière à transformer, sur le sucre, comme un ferment soluble : sa nature est alors celle d'une diastase ;

— ou bien il agit sur les éléments vivants et règle leur fonction d'utilisation du glucose, et sa nature est celle d'une hormone, ce terme étant pris dans le sens de la définition de GLEY.

Nous ne discuterons pas une troisième hypothèse, ingénieuse d'ailleurs, à laquelle certains auteurs ont été conduits par des rapprochements et des similitudes plutôt que par des preuves expérimentales.

BICKEL et COLLAZO [149], PÉNAU et SIMONNET [1081], DESGREZ, BIERRY et RATHERY [360] ont, à plusieurs reprises, rapproché le diabète de l'avitaminose, et SIMONNET [1218], en particulier, a insisté sur les points communs que présentent l'histoire de l'insuline et celle de la vitamine B. DESGREZ, BIERRY et RATHERY [360] préconisent d'ailleurs en thérapeutique l'usage de la vitamine B comme renforçant le traitement par l'insuline.

Pour intéressante que soit cette parenté possible de l'insuline et de la vitamine B, il semble prématuré d'assimiler, même partiellement, les deux substances.

1^o — *Hypothèse d'une nature diastasique.*

Cette hypothèse avait pour elle les partisans d'une action glycolytique (ferment glycolytique) et ceux d'une soustraction du sucre par

polymérisation (diastase de synthèse : Thèse de LAFON [732]). Elle pouvait se défendre quand on croyait la sécrétion interne du pancréas thermolabile ; la facile inactivation de cette dernière, par les ferments protéolytiques, plaide assez dans ce sens (CLARK [285]). Mais la stabilité de l'insuline à la chaleur, du moins dans certaines conditions de réaction du milieu, s'accorde mal avec l'hypothèse d'une nature diastasique.

On a pu invoquer aussi, dans ce sens, une relation quantitative entre la masse du sucre décomposé et la quantité d'insuline employée, et surtout la forme de la courbe représentant l'équivalent glucose-insuline chez le chien dépancréaté : pour de petites doses, quand la masse du glucose disponible dans le corps est grande par rapport à la quantité d'insuline, la quantité de sucre métabolisé est presque proportionnelle à la dose, et l'équivalent est élevé. Quand, au contraire, la dose d'insuline est élevée, l'équivalent diminue, comme si le nombre de molécules susceptibles d'être métabolisées diminuait progressivement (ALLAN [27]).

WILDER [1341] pense aussi à une action directe de l'insuline sur le glucose.

En réalité, l'hypothèse d'une nature purement diastasique de la sécrétion interne du pancréas est pratiquement ruinée par l'inactivité à peu près indiscutable de l'insuline seule sur le glucose seul, *in vitro*.

Il n'en est pas de même, nous le verrons plus loin, si l'insuline est envisagée comme une co-diastase.

Enfin, la pluralité des actions chimiques attribuables à l'insuline ne permet pas d'y voir une diastase, mais au moins un ensemble de diastases, chacune d'elles régissant une étape de l'évolution du glucose.

Nous rapporterons ici l'opinion de GLASER et WITTNER [511], et celle de WASICKI [1323], qui assimilent l'insuline à un produit de nature diastasique, de la classe des peroxydases et des aldéhydases, pour les raisons suivantes :

Des extraits végétaux ou animaux ont présenté une activité hypoglycémiant proportionnelle à leur action oxydante catalytique : la peroxydase du raifort, la tyrosinase du champignon, la catalase du foie de mouton ont fortement abaissé la glycémie du lapin.

Réciproquement, diverses insulines du commerce montrèrent une activité oxydante catalytique sur l'iodure de potassium, la paraphénylène diamine, l' α -naphtol, l'orthocrésol, le pyrogallol, l'hydroquinone, l'aldéhyde salicylique. Enfin, les processus capables de porter

atteinte aux ferments oxydants furent également nocifs pour l'activité hypoglycémiante de ces produits.

2° — *Hypothèse d'une nature analogue à celle des hormones.*

La sécrétion interne du pancréas agirait alors, non plus sur le glucose directement, mais sur les cellules chargées de le métaboliser, soit dans le sens d'une désintégration, soit dans le sens d'une mise en réserve. Elle serait un « excitant fonctionnel spécifique », suivant les termes propres de la définition d'une hormone par GLEY [519], et pourrait se ranger à côté de la sécrétine duodénale dont elle se rapproche par un certain nombre de propriétés, spécialement sa stabilité à chaud en milieu acide.

Cette nature a été envisagée par MINKOWSKI, qui le rappelle encore récemment [982], et fait de l'insuline « une amine biogène à la façon de l'adrénaline ou de la thyroxine », comparaison d'ailleurs discutable.

L'hypothèse la plus fermement établie à l'heure actuelle tient compte à la fois des caractères diastasiques que présente, à certains points de vue, l'action de l'insuline, et des propriétés qui la font classer parmi les hormones : l'hormone pancréatique agirait sur les cellules en excitant leur fonction de sécrétion d'un ferment qui, lui, métaboliserait le sucre.

L'hypothèse faisant de la sécrétion interne du pancréas une co-diastase a été envisagée depuis longtemps déjà :

CONHEIM [314] a appelé « activateur pancréatique » le produit extrait par lui du pancréas de veau et accélérant la disparition du glucose par le suc de presse musculaire.

D'après DE MEYER [968], l'extrait pancréatique jouerait peut-être le rôle d'ambocepteur vis-à-vis du ferment glycolytique, qui ne serait sécrété qu'à l'état de pro-ferment.

Pour LÉPINE [806], le pancréas fournirait surtout une substance activante vis-à-vis de la cytase dite ferment glycolytique, commune à tous les tissus, et thermolabile, à l'inverse de la substance pancréatique thermostable.

GLEY [519] ne classe pas avec les hormones proprement dites, mais rapproche des harmazones ou substances morphogénétiques « la substance sécrétée par le pancréas et par laquelle est réglée la fonction glycosoformatrice du foie, soit qu'elle transforme la glycose en glycogène (action diastasique), soit qu'elle diminue la transformation

du glycogène en glycose, soit qu'elle détruise la glycose dans les tissus et particulièrement dans les muscles (par un ferment adjuvant de la diastase glycolytique) ».

Enfin, SCHÄFER [1189] nomme « Insulin » l'« autacoïde pancréatique » et l'envisage soit comme agent formateur d'un ferment glycolytique, soit comme une kinase, qui ferait agir un ferment susceptible de transformer la molécule de glucose en la préparant aux oxydations ultérieures, soit enfin comme une chalone empêchant la formation de glucose aux dépens du glycogène. Cette dernière hypothèse, nous l'avons vu plus haut, s'accorde mal avec les faits.

Depuis la découverte de l'insuline, plusieurs auteurs ont considéré l'insuline comme une *co-diastase*.

Toutes réserves étant faites sur le résultat et les conclusions de leurs expériences, WINTER et SMITH [1352], n'ayant observé aucune action ni de la pulpe musculaire seule, ni de l'insuline seule sur le glucose, mais ayant obtenu l'effet cherché par addition, au glucose, à la fois de suc musculaire et d'insuline, considèrent l'insuline comme activant un système d'enzymes réagissant elles-mêmes sur le glucose pour le préparer à la combustion.

Les travaux de ROSLING, d'AHLGREEN (Voir p. 325 et 413) et de LUNDGAARD et HOLBOLL (Voir p. 323 et 424) appuient beaucoup cette façon de voir.

Les réactions étudiées sur le glucose : réduction du bleu de méthylène, ou variations du pouvoir rotatoire, y apparaissent fonction de deux éléments :

1° Une substance jusqu'ici inconnue, contenue dans le tissu vivant et particulièrement dans le muscle. Cette substance est fragile, elle disparaît peu de temps (2 heures) après la mort de l'animal. Seule, elle se montre incapable de faire varier le pouvoir réducteur vis-à-vis du bleu (ROSLING [1160], AHLGREEN [20 et 21]), ou les propriétés optiques (LUNDGAARD et HOLBOLL [869]). La réaction demande, pour se produire, une température supérieure à 20°, du moins pour des muscles de mammifères. La quantité de tissu musculaire influe sur la suite de la réaction, suivant une courbe favorable aux petites quantités, et dont LUNDGAARD et HOLBOLL [868 et 869] ne donnent pas le détail.

2° L'insuline, également inactive par elle-même sur les réactions témoins, permet à la substance précédente de provoquer les modifications étudiées. La quantité d'insuline influe sur la vitesse de la

réaction, l'expérience étant favorable aux petites doses. Il existe, pour l'insuline, un optimum de concentration correspondant à 10^{-11} . In vitro du moins, l'action ne dure que 1 heure et demie à 2 heures, probablement à cause de la mort du muscle, ou par suite de son épuisement en matière diastasique.

Il est curieux d'observer qu'une autre hormone, l'adrénaline, excite également le pouvoir qu'a le tissu musculaire de réduire le bleu de méthylène.

D'après ENSELME [419], l'insuline augmente nettement l'activité du ferment maltolytique du sang.

Enfin, l'insuline a pu sembler à AMBARD, SCHMIDT et ARNOVLÉVITCH [63] un produit assez identifiable à un proferment pour appliquer à son action la loi d'Ambard des diastases, en prenant comme témoin la combustion du glucose, dans des conditions où sont supprimées les variations des autres facteurs : concentration en substance à transformer (glucose) et concentration en diastase (ferment glycolytique intra-tissulaire, qui existe aussi bien chez le diabétique que chez le sujet normal).

Les deux observations suivantes montrent que les combustions s'élèvent si la concentration en insuline (insulinémie) est augmentée, la glycémie restant constante :

1° Chez le diabétique grave, l'insuline fait disparaître l'acidose et élève le quotient respiratoire, la glycémie n'étant pas elle-même abaissée.

2° Chez l'animal normal, mais chloralosé, l'insuline élève rapidement les combustions, sans abaissement de la glycémie.

En un mot, la combustion du sucre est fonction de l'insulinémie, la vitesse de réaction dépend de la concentration en co-diastase (insuline), les autres facteurs : diastase tissulaire et substance en réaction, restant constants.

A partir de ces observations, une conclusion ferme sur la nature de la sécrétion interne du pancréas semble encore prématurée. Cependant, les propriétés biologiques de l'insuline, voisines par certains côtés de celles des diastases, plus voisines par d'autres de celles des hormones, autorisent à la considérer comme un excitant de la fonction d'utilisation du glucose par les tissus.

Dans ce cas, le caractère diastasique qu'on a cru pouvoir lui attribuer ne lui appartiendrait pas en propre : l'insuline l'emprunterait aux produits dont elle provoque la sécrétion par le tissu soumis à son action.

Son caractère d'hormone expliquerait aussi sa spécificité relative dans la série des êtres animés : d'un effet rapide chez les vertébrés supérieurs, son action devient plus lente chez les vertébrés inférieurs, douteuse chez les invertébrés, plus douteuse encore chez les végétaux et les micro-organismes. Il resterait cependant à établir inversement pourquoi les végétaux peuvent fournir des produits hypoglycémians si actifs.

L'explication suivante peut en être proposée : le même produit gardant dans toute la série des êtres vivants une action du même ordre, les réactions des divers tissus, soumis à son influence, sont assez variées pour que seules nous soient perceptibles celles des vertébrés parce que nous les connaissons mieux.

Déjà, nous l'avons vu, la température de la réaction influe beaucoup sur la façon dont les vertébrés poikilothermes réagissent à l'insuline. Il n'est pas impossible de concevoir comment, dans certaines conditions, l'excitant spécifique d'ordre général que contient la sécrétion interne du pancréas et qu'on peut extraire de tous les tissus vivants pourrait produire des effets du même ordre chez tous les êtres qui le forment.

Rappelons que LÉPINE et BOULUD [812] avaient vu la lymphe pancréatique accélérer la perte de sucre dans une macération de levûre additionnée de glucose, surtout si la lymphe avait été recueillie après faradisation des nerfs du pancréas. Cette expérience n'a pu malheureusement être confirmée : l'insuline n'accélère pas la perte de sucre par la levûre (LAUFBERGER [770], HEYMANS et MATTON [613], SAMMARTINO [1173], DUCCESCHI [391], VIALE [1305], TRAVELL et BEHRE [1286], FÜRTH [479]).

Si l'on peut concevoir comme une excitation spécifique l'action de la sécrétion interne du pancréas sur le métabolisme, il est beaucoup plus difficile d'avoir une opinion sur la nature des produits diastatiques dont elle provoque la sécrétion par les tissus, et plus encore sur la nature de leur action.

En raison des faits observés, cette action doit expliquer aussi bien les phénomènes de dissociation que les phénomènes de synthèse; elle doit donc porter sur l'une des phases préparatoires à l'utilisation du sucre vers la combustion ou vers la mise en réserve.

La variabilité des actions chimiques que paraît régir l'insuline (ALBOUKREC [24]), la multiplicité des étapes de la dégradation du glucose sur lesquelles elle semble porter indirectement son action, comme aussi peut-être son influence sur le métabolisme des autres

aliments tissulaires (graisses et protéiques), s'expliquent sans peine en faisant de la sécrétion interne du pancréas un excitant fonctionnel.

De même que la sécrétine provoque à la fois la sécrétion des trois ferments pancréatiques externes et qu'elle active l'excrétion de la bile, de même l'insuline pourrait fort bien exciter la sécrétion de plusieurs diastases tissulaires responsables de son action polymorphe.

En conclusion, nous proposons, pour la nature de la sécrétion interne du pancréas, la définition provisoire suivante :

Un excitant fonctionnel des sécrétions tissulaires réglant le métabolisme du glucose dans le sens de l'utilisation anabolique ou catabolique.

CHAPITRE SUPPLÉMENTAIRE

RELATIONS FONCTIONNELLES RÉCIPROQUES ENTRE LE PANCRÉAS ENDOCRINE ET LES AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE

Les rapports fonctionnels entre les différentes glandes endocrines ont fait l'objet de nombreux travaux, et les « synergies glandulaires » sont à l'ordre du jour depuis les travaux d'EPHINGER et le mémoire classique de CLAUDE et GOUGEROT [287].

On doit dire toutefois que ces rapports, en ce qui concerne le pancréas, sont bien confus et même bien douteux.

Dans un schéma repris depuis par toutes les revues sur la question, EPPINGER, FALTA et RUDINGER [420] opposent le pancréas à la thyroïde et aux surrénales. Au contraire, thyroïde et surrénale renforceraient réciproquement leur action l'une sur l'autre. Les auteurs ont schématisé leur théorie sous la forme d'un triangle dont les glandes en cause représenteraient les angles (Voir fig. 7).

Malgré l'ingéniosité de ce dispositif et la classification des glandes suivant qu'elles sont en rapport avec le système nerveux sympathique

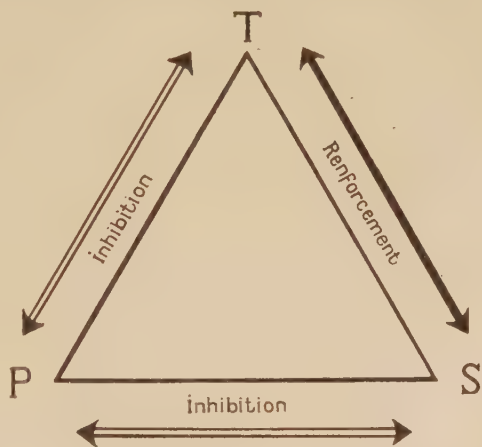


Fig. 7. — Schéma d'EPHINGER, FALTA et RUDINGER [420 et 421].

T : Thyroïde. — P : Pancréas. — S : Surrénale.

(surrénale et thyroïde), ou avec le système nerveux autonome (pancréas), leurs rapports sont en réalité beaucoup moins simples.

Dans ce chapitre, comme au cours des précédents, notre principal effort portera sur la classification des faits, avec l'espoir d'apporter un peu de clarté sur leur ensemble souvent très confus.

I. — CAPSULES SURRÉNALES

Les rapports fonctionnels unissant les surrénales au pancréas endocrine ont suscité de très nombreux travaux. Pour essayer de mettre un peu d'ordre dans leur abondance, nous les avons séparés en deux groupes principaux, suivant qu'ils visent l'action de la fonction surrénale sur la fonction pancréatique ou inversement.

A. — *Expériences tendant à démontrer une action des surrénales sur la sécrétion interne du pancréas.*

Avant de les exposer, il nous semble indispensable de rappeler les faits essentiels qui concernent l'action des surrénales sur la glycémie. Leur connaissance est en effet nécessaire pour suivre la discussion ultérieure touchant le pancréas.

SURRÉNALES ET GLYCÉMIE

I. Le premier fait, celui qui fut à l'origine des observations ultérieures, a été la découverte, en 1901, par BLUM [171], de la *glycosurie adrénalinique*: injectant de l'extrait surrénal au chien normal, BLUM observa l'apparition d'une glycosurie temporaire.

Peu de temps après, ZUELZER, puis HERTER, RICHARD et METZGER (cités par LUCIEN et PARISOT, *Glandes surrénales*. Paris, 1913, p. 220) constatèrent que cette glycosurie correspondait à une hyperglycémie pouvant atteindre 5 grammes par litre chez le lapin.

D'après l'état actuel de nos connaissances, le mécanisme de cette hyperglycémie paraît s'expliquer comme suit :

a) L'adrénaline agit principalement sur le foie, provoquant la transformation du glycogène en glucose : en effet, l'hyperglycémie adrénalinique ne se produit pas si le foie a été préalablement vidé

de son glycogène par le jeûne prolongé et la phloridzine (HERTER et RICHARD). Elle est d'autant plus marquée que l'animal est mieux pourvu en réserves hydrocarbonées.

La section de la moelle à la partie inférieure de la région cervicale, en inhibant le foie, empêche la glycosurie adrénalinique (LÉPINE [806, p. 175]).

Empêchent également son apparition : l'altération du foie par l'intoxication phosphorée (FRANK et ISAAC [464]), la fistule d'Eck (MICHAUD [973]), la ligature des vaisseaux hépatiques (FALTA et PRIESTLEY [433]).

En outre, la diminution de la teneur du foie en glycogène a été observée par DOYON, MOREL et KAREFF [384] après injection d'adrénaline dans la veine porte.

Sur le mécanisme de cette glycogénolyse, les auteurs ne sont pas d'accord. Quelques-uns l'attribuent à la vaso-constriction hépatique. Plus vraisemblablement, elle serait secondaire à une action nerveuse. L'atropine annule en effet l'action de l'adrénaline sur le foie (DOYON et GAUTIER [383]). La glycosurie adrénalinique ne se produit plus après section intra-thoracique des splanchniques (BIERRY et MOREL [157]).

L'adrénaline semble aussi agir directement sur le tissu hépatique pour lui faire perdre du glucose : le foie d'un animal adrénaliné perd, *in vitro*, plus de sucre qu'un foie d'animal normal dans le même temps.

L'addition d'adrénaline au liquide de perfusion du foie isolé y augmente la perte du glycogène hépatique (FRÖHLICH et POLLAK [472]).

b) Enfin, suivant AGADSCHANIANZ [18], il faut également tenir compte d'un appel de sucre à partir du glycogène musculaire, et, suivant PATON [1060] et suivant EPPINGER, FALTA et RÜDINGER [420 et 421] à partir des protéines tissulaires.

II. — Inversement, la *glycémie baisse après extirpation des surrénales* (HERTER [602], HERTER et WAKEMANN [603], BIERRY, GATIN et GRUZEWSKA [155], GAUTRELET et THOMAS [488]). Cette hypoglycémie apparaît rapidement : elle est déjà sensible une heure après la décapsulation. Il semble que certains auteurs n'aient pas suffisamment tenu compte du rôle que peut jouer le shock opératoire intense dans la production de cette hypoglycémie.

Ces points établis, les expériences tendant à affirmer l'existence d'une action de l'adrénaline sur la fonction endocrine du pancréas peuvent être groupées de la façon suivante :

a. — Action de l'adrénaline directement sur le pancréas.

— ILLTER [602], ILLTER et WAKEMANN [603], ayant badigeonné directement le pancréas en place avec 1 ou 2 centimètres cubes d'une solution d'adrénaline au millième, et observé une hyperglycémie rapide et plus marquée qu'après la même intervention sur tout autre organe abdominal, en conclurent que le diabète adrénalinique se produisait nécessairement par l'intermédiaire du pancréas.

LÉPINE [806, p. 178] a montré que cette interprétation était inexacte : Si, au lieu de badigeonner le pancréas, on fait, avec la même solution d'adrénaline, une injection interstitielle en plusieurs points de l'organe, l'effet est beaucoup moindre.

D'autre part, l'injection d'adrénaline dans le péritoine agit aussi bien que le badigeonnage du pancréas (KLEINER et MELTZER [690]).

L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent donc s'expliquer simplement par absorption de l'adrénaline à la surface du péritoine.

Il n'est pas impossible, par ailleurs, que l'action locale vasoconstrictive de l'adrénaline ne provoque une insuffisance pancréatique légère et fugace, et n'ait ainsi sa part dans l'action hyperglycémisante. Mais cette action est en tous cas absolument insuffisante pour expliquer à elle seule l'hyperglycémie adrénalinique. Les expériences suivantes le démontrent nettement.

b. — Action de l'adrénaline sur le chien dépancréaté.

D'après BIERRY et GRUZEWSKA [155], l'adrénaline n'augmente pas la glycosurie du chien dépancréaté ; mais il faut tenir compte de la pauvreté du foie de cet animal en glycogène, ce qui le rend très vite inapte à réagir à l'adrénaline.

Par contre, DOYON, MOREL et KAREFF [385 et 386] ont vu l'adrénaline, injectée dans une veine mésentérique chez le chien récemment dépancréaté, faire perdre du glycogène à son foie, avec élévation de l'hyperglycémie et augmentation de la glycosurie.

Les expériences de LÉPINE sont encore plus nettes : injectant de l'adrénaline dans les veines à des chiens aussitôt après l'ablation du pancréas, et avant que la glycosurie diabétique ait eu le temps de s'établir, LÉPINE a vu l'hyperglycémie et la glycosurie adrénaliniques se produire régulièrement dans toutes les expériences, plus prolongées et plus intenses même que chez l'animal normal. Puis, la glycosurie adrénalinique cesse, et, plus tard seulement, la glycosurie diabétique apparaît.

Si l'hyperglycémie adrénalinique a pu manquer dans certaines

expériences (BIERRY et GRUZEWSKA [155], ACHARD, RIBOT et BINET [14], DELATOUR [350]), c'est que, chez les chiens étudiés, le diabète était trop ancien, et le foie déjà complètement vidé de son glycogène.

EPPINGER, FALTA et RUDINGER [420 et 421], FRANK et ISAAC [464], ont également observé l'action de l'adrénaline sur le chien dépancréaté : même si l'hyperglycémie et la glycosurie sont déjà notables, leurs valeurs sont considérablement augmentées quand l'animal diabétique reçoit de l'adrénaline.

L. HÉDON [592] a vu, dans la première semaine du diabète expérimental, l'adrénaline produire de l'hyperglycémie aux dépens des protéines tissulaires, la réaction hyperglycémique faisant défaut chez l'animal arrivé à la période cachectique.

D'autre part et d'après ALLEN [50], l'adrénaline augmente l'excrétion de sucre et d'azote chez le chien diabétique, par destruction exagérée des protéines tissulaires. Elle ne rend pas définitivement diabétique le chien partiellement dépancréaté.

Nous rappellerons enfin l'observation de LOEWI [847], d'après qui l'instillation d'adrénaline dans le cul-de-sac conjonctival du chien dépancréaté provoquerait une dilatation caractéristique de la pupille.

c. — Action simultanée de l'adrénaline et des extraits pancréatiques. — Pour savoir si l'adrénaline était capable d'agir sur la fonction endocrine du pancréas, ou, du moins, d'en contrarier l'effet au lieu même de son action, ZUELZER [1372 à 1374] a injecté simultanément, ou à quelque intervalle, de l'adrénaline et de l'extrait pancréatique : dans ces conditions, il n'a pas observé la glycosurie qu'aurait produite l'injection d'adrénaline seule ; il conclut en faisant du diabète par extirpation du pancréas un diabète surrénal par suppression du frein pancréatique sur la sécrétion surrénale.

FÜRTH et SCHWARTZ [480] ont critiqué l'expérience et sa conclusion : la toxicité de la « pankréas-hormon » employée par ZUELZER, en bloquant le rein, suffit à empêcher la glycosurie d'apparaître. L'élévation de la glycémie montre que l'opinion de ZUELZER n'est pas justifiée, et qu'il ne peut être question d'antagonisme entre pancréas et surrénales.

BIEDL et OFFER [153], voyant dans la lymphe du canal thoracique le véhicule de la sécrétion interne pancréatique, auraient observé une action antagoniste de la lymphe fraîche sur la glycosurie adrénalinique. Un extrait alcoolique de la lymphe posséderait les mêmes propriétés. Lymphe fraîche ou extrait alcoolique seraient également anta-

gonistes de l'effet de l'adrénaline sur l'œil énucléé de la grenouille.

Par contre, d'après COMESSATTI [312], l'addition d'extrait pancréatique à l'adrénaline ne modifierait ni ses réactions chimiques, ni son action sur l'œil isolé de la grenouille.

L'extrait pancréatique préparé par ACHARD, RIBOT et BINET [13 et 15] neutralisait partiellement l'effet de l'adrénaline sur la glycémie.

Enfin, nous avons vu plus haut comment l'insuline s'opposait à l'hyperglycémie produite par l'injection d'adrénaline ou par l'hyperadrénalinémie que provoquent la piqûre du bulbe (BANTING et BEST [104 et 106]) ou l'injection de morphine (STEWART et ROGOFF [1240 et 1243]), à condition d'opérer sur des animaux non dépourvus de réserves hydrocarbonées et de régler le temps des injections de façon à permettre une action aussi simultanée que possible. On peut équilibrer les doses d'adrénaline et d'insuline de telle façon qu'elles se neutralisent exactement et que la glycémie ne subisse pas de modifications notables.

D'après ABDERHALDEN et WERTHEIMER [4, 5, 6], l'action d'une injection simultanée d'adrénaline et d'insuline sur la glycémie varie suivant le régime antérieur des animaux et la valeur de leur réserve alcaline : Les animaux à régime acide, à réserve alcaline diminuée, sont sensibilisés à l'adrénaline et insensibilisés à l'insuline. Les animaux à régime alcalin, à réserve alcaline augmentée, sont résistants à l'adrénaline et hypersensibilisés à l'insuline.

L'antagonisme entre adrénaline et insuline dans leurs effets sur la glycémie se retrouverait, d'après RAAB [1121], d'après BORNSTEIN et GRIESBACH [197 et 198] et d'après ISSEKUTZ [641 et 642], dans leur influence sur le glycogène hépatique *in vitro*, et d'après REDISH [1134], dans leur action sur les vaisseaux observés par capillaroscopie.

d. — Effets de la suppression fonctionnelle ou anatomique des surrénales sur le diabète du dépancraté. — D'après ZIELZER [1372 et 1373], l'extirpation du pancréas à des chiens dont les veines surrénales ont été liées dans un temps précédent ne provoque qu'une glycosurie légère disparaissant rapidement et définitivement jusqu'à la mort de l'animal, 36 heures après. En l'absence des surrénales, le diabète ne se développerait pas.

La plupart des autres expérimentateurs ont supprimé la sécrétion surrénale par extirpation de l'organe.

FROUIN [475] a extirpé complètement le pancréas à des chiens 1 et 2 mois après leur avoir enlevé, par deux interventions successives,

une surrénale, puis les deux tiers de l'autre. Au cours d'une survie de 16 à 25 jours, les animaux auraient présenté un diabète moins intense que celui des animaux dépancréatés, mais à surrénales intactes.

MAYER [961] a dû inverser les temps de l'expérience, la capsulectomie double rendant l'animal incapable de supporter l'intervention sur le pancréas. Des chats sont décapsulés d'un côté, puis dépancréatés. La glycosurie apparaît. La deuxième surrénale est alors enlevée. Le volume des urines diminue, la glycosurie devient très faible, la glycémie baisse, sans toutefois rejoindre la normale. Les animaux ne survécurent d'ailleurs que quelques heures.

LÉPINE [806, p. 217] vit la glycémie du chien dépancréaté continuer à s'élever malgré la surrénalectomie ou la ligature des veines pancréatiques, quelques heures après la pancréatectomie.

MACKENSIE [889], opérant sur le chien, extirpe la surrénale droite, puis le pancréas. Dans un temps ultérieur, quand l'animal est devenu diabétique, il enlève la surrénale gauche : la glycémie s'abaisse.

HÉDON [586 et 589] a enlevé les deux surrénales à des chiens dépancréatés, mais porteurs d'une greffe sous-cutanée, puis aussitôt, il a extirpé la greffe : les animaux n'ont pas présenté d'hyperglycémie, mais plutôt de l'hypoglycémie.

Prévoyant l'objection qui attribuerait le résultat au shock traumatique si intense dans les interventions sur les capsules surrénales, HÉDON a repris l'expérience en conservant une très petite portion de surrénale : il y eut hyperglycémie. Chez l'animal préalablement dépancréaté, l'extirpation des surrénales ne fait pas tomber la glycémie, sinon à la période agonique.

HÉDON interprète ces faits dans le sens d'une relation fonctionnelle entre le pancréas et les surrénales, quant au métabolisme du sucre.

HOUSSAY et LEWIS [623] opposent leurs résultats aux précédents : 5 chiens furent décapsulés d'un côté et, de l'autre côté, la médullaire surrénale fut détruite, cette seconde intervention supprimant toute formation possible d'adrénaline. Un mois plus tard, les animaux complètement rétablis subirent une pancréatectomie totale. 3 chiens moururent rapidement sans avoir présenté de glycosurie ; 2 autres survécurent 3 et 8 jours, mais présentèrent de l'hyperglycémie et de la glycosurie. L'absence de surrénales ne préserve donc pas du diabète le chien dépancréaté.

Pour BOEGGILD [190], la glycémie du chien partiellement dépancréaté serait abaissée par la cautérisation de la substance médullo-surrénale.

Enfin, STEWART et ROGOFF [1239] enlèvent à des chiens la surrénale droite, énervent la surrénale gauche, et suppriment, à coup sûr, toute excrétion possible d'adrénaline, en détruisant la médullaire à la curette introduite par le pôle supérieur, pôle excréteur de la glande. 51 jours après, l'animal rétabli, ne gardant de ses surrénales que la portion inférieure de la corticale gauche, est dépancréaté : le diabète s'ensuit exactement comme si le chien n'avait subi aucune intervention sur les surrénales, et ce diabète réagit à l'insuline exactement comme d'ordinaire. L'exérèse de la portion de corticale conservée à gauche ne change rien à la marche du diabète, qui persiste jusqu'à la mort de l'animal. La glycémie ne s'abaisse qu'à la période préagonique finale.

En conclusion, et d'après les termes mêmes des derniers auteurs, la théorie qui attribue à la surrénale, agissant par son adrénaline, une influence sur le pancréas dans le métabolisme hydrocarboné, la régulation de la glycémie et l'apparition du diabète, est sans fondement.

B. — Expériences tendant à démontrer une action de la sécrétion interne du pancréas sur la fonction surrénale.

Si nous mettons à part les expériences résumées plus haut, et qui opposent les extraits pancréatiques aux extraits surrénaux dans leurs effets sur la glycogénie hépatique, la question a été surtout abordée depuis la découverte de l'insuline.

a. — Action des extraits pancréatiques sur les animaux décapsulés. — Un premier groupe d'expérimentateurs a essayé l'action de l'insuline sur les animaux privés de surrénales.

Si l'effet de l'insuline n'est pas modifié, il sera démontré que la présence des surrénales est sans influence sur l'action de la sécrétion interne du pancréas.

Dans le cas contraire, il faudra rechercher si cette action porte primitivement sur la fonction pancréatique ou sur des phénomènes secondaires à cette sécrétion.

STEWART et ROGOFF [1241 et 1242] n'observèrent aucune différence dans la manière dont se comportent, vis-à-vis de l'insuline, le lapin normal et le lapin décapsulé.

Par contre, SUNDBERG [1251] trouva la sensibilité à l'insuline augmentée chez des lapins décapsulés, conservés en vie par greffe sous-

cutanée abdominale d'un fragment de corticale. Des lapins totalement décapsulés se conduisirent de même pendant la période de survie.

LEWIS [837] démontra que la dose mortelle d'insuline pour le rat décapsulé (1 milligramme par 100 grammes d'animal) est 10 fois plus faible que la dose mortelle pour le rat normal (10 milligrammes par 100 grammes d'animal).

CANNON, MAC IVER et BLISS [245] notent aussi la sensibilité à l'insuline des animaux privés de surrénales.

b. — D'autres auteurs ont cherché à caractériser une *modification de la fonction surrénale après injection d'insuline*.

Seuls WEINBERGER et HOLZMANN [1326] envisagent une diminution de l'incrétion surrénale due à l'insuline :

Chez des malades insulinés, la pression artérielle s'est abaissée au-dessous de la normale. Chez l'un d'eux s'installait, en outre, un syndrome analogue à l'insuffisance surrénale avec asthénie intense, intolérance gastrique et somnolence, la glycémie restant toutefois au-dessus de la normale. Les auteurs y voient une action inhibitrice de l'insuline sur la surrénale.

La critique de cette interprétation est facile : La chute de la pression artérielle sous l'action de l'insuline, surtout chez les diabétiques, s'explique sans qu'intervienne une action sur la surrénale (Voir p. 302).

Quant à l'observation rapportée, elle paraît être celle d'une maladie d'Addison, sans mélanodermie, et la responsabilité de l'insuline dans sa pathogénie n'est rien moins qu'évidente.

STEWART et ROGOFF [1240] estiment que ni l'injection sous-cutanée, ni l'injection intra-veineuse d'insuline n'influent sur la sécrétion d'adrénaline chez le chat.

Tous les autres auteurs sont d'avis contraire.

Nous avons rapporté plus haut les travaux de CANNON, MAC IVER et BLISS [245], prenant pour réactif d'une hyperadrénalinémie, non seulement la glycémie, mais le rythme du cœur énérvé : la chute de glycémie consécutive à l'insuline s'accompagne d'une accélération du rythme cardiaque ; en même temps, la chute de glycémie devient moins brusque, la courbe s'aplanit. L'accélération cardiaque fait défaut si les surrénales ont été extirpées, ou l'une extirpée, l'autre énérvée. En outre, la courbe de glycémie, au lieu de se transformer en plateau, continue sa descente.

D'autre part, et comme SUNDBERG et LEWIS, CANNON et ses collabo-

rateurs ont vu les animaux décapsulés se-montrer plus sensibles à l'insuline que les animaux normaux, la chute de glycémie ou la rapidité de l'apparition des convulsions étant prises pour témoins.

Les auteurs interprètent leurs résultats par une action de l'insuline, ou plus exactement de l'hypoglycémie, sur le sympathique, qui excite la sécrétion surrénale.

L'effet n'appartient donc pas en propre et primitivement à l'insuline. C'est un effet secondaire, par lequel l'organisme se défend contre l'hypoglycémie, l'hyperadrénalinémie excitant la fonction glycogénique du foie dans le sens d'un relèvement de la glycémie.

Pareille conclusion est formulée aussi par ABE [7], prenant pour test le diamètre de l'iris chez les lapins insulinés et hypersensibilisés à l'adrénaline par extirpation du ganglion cervical supérieur. Dans ces conditions, la mesure précise du diamètre de l'iris montre nettement l'action mydriatique de l'insuline, en dehors même de la période convulsive. Cette action manque chez des animaux dont les connexions nerveuses ont été supprimées entre le système nerveux central et les surrénales, ce qui prouve l'origine sympathique de cette hypersécrétion d'adrénaline.

ABE a comparé l'effet de l'insuline à celui d'une solution extrêmement étendue d'adrénaline introduite dans la circulation. Par ce procédé, il estime que l'hyperexcrétion d'adrénaline ainsi provoquée est de l'ordre de $1/2$ à 1 millième de milligramme par kilogramme d'animal et par minute.

HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI [624] ont employé, pour leurs démonstrations, l'ingénieuse méthode d'anastomose de TOURNADE et CHABROL : le sang surrénal efférent de la surrénale gauche d'un chien donneur est dérivé en totalité vers la circulation d'un chien récepteur. On vérifie la glycémie de l'un et de l'autre avant le début de l'expérience et après anastomose. Si, une heure avant l'anastomose, le chien donneur a reçu assez d'insuline pour amener sa glycémie au-dessous de 0,045 pour 100, le chien receveur présente de l'hyperglycémie attribuable à l'hyperexcrétion d'adrénaline chez le donneur.

Pour obtenir une hyperglycémie du même ordre il faut infuser au chien 0^{mg}₀₀₅ d'adrénaline par kilogramme et par heure, ce qui correspondrait à une sécrétion d'adrénaline environ 7 fois supérieure à la quantité normalement déversée dans le sang d'après CANNON.

Les expériences qui précèdent démontrent à l'évidence une hyperactivité de la sécrétion surrénale consécutive à l'injection d'insuline. Cette hyperactivité a pour conséquence le relèvement de la glycémie.

Elle paraît représenter l'élément le plus important de la lutte de l'organisme contre l'hypoglycémie. Ainsi s'explique l'incapacité où sont les animaux décapsulés de lutter contre l'hypoglycémie et leur hypersensibilité à l'insuline. Ainsi s'explique, inversement, l'accroissement du volume des surrénales observé chez des pigeons par RIDDLE, HONEYWELL et FISHER [1147] après administration de doses répétées et massives d'insuline, et leur hyperglycémie anormale quand on cesse l'insuline.

Par quel mécanisme se produit cette action ? Rien n'autorise à penser que l'insuline agisse directement sur la surrénale. L'effet de l'insuline paraît secondaire, et c'est l'hypoglycémie qui doit être rendue responsable de l'hyperexcrétion d'adrénaline :

En effet, si dans l'expérience des chiens anastomosés de HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI [624], le chien donneur et insuliné reçoit du glucose en quantité suffisante pour maintenir sa glycémie au voisinage de la normale, l'hyperglycémie du receveur ne se produit pas.

L'hypoglycémie, pour agir sur la surrénale, met en jeu le système nerveux : en effet, si, chez le chien donneur, insuliné, les splanchniques ont été coupés, le sang du transfuseur ne devient pas hyperglycémique.

La section des nerfs du pédicule hépatique augmente la sensibilité à l'insuline, mais moins que celle des splanchniques, ce qui tend à prouver, soit que l'adrénaline agit en partie directement sur le foie, soit qu'elle libère du sucre à partir d'autres tissus que le foie.

Conclusion. — En résumé, l'adrénaline oppose ses effets sur la glycogénolyse hépatique à l'action hypoglycémique de l'insuline ; l'insuline provoque secondairement une hyperactivité de la surrénale ; mais il n'y a pas corrélation directe entre pancréas et surrénales dans une action sur le métabolisme hydrocarboné.

II. — THYROÏDE

Dans le schéma d'EPPINGER, FALTA et RUDINGER [420 et 421], la thyroïde est considérée comme antagoniste du pancréas ; telle est aussi l'opinion de SCHÄFER [1189]. MAC CALLUM [877] a trouvé que l'addition de suc thyroïdien au mélange de pulpe musculaire et d'extrait pancréatique de CONHEIM y diminuait nettement la glycolyse.

En réalité, les expériences tendant à opposer thyroïde et pancréas

sont trop indécises pour qu'on puisse les classer d'après leurs résultats ; aussi les grouperons-nous d'après les types expérimentaux et non d'après leurs conclusions.

A. — Influence des glandes thyroïdes sur le diabète par extirpation du pancréas.

Dès 1896, MINKOWSKI [977] avait rapporté que la thyroïdectomie antérieure ou simultanée à la pancréatectomie n'empêchait pas l'apparition du diabète chez le chien.

Cependant, d'après LORAND [863], l'ablation de la thyroïde à des chiens dépancréatés ferait disparaître leur glycosurie en deux jours. Il est à noter que les animaux ne survécurent pas plus de 5 jours.

D'après ÉPPINGER, FALTA et RUDINGER [421], si le pancréas est enlevé à des chiens 7 à 13 jours après thyroïdectomie, le diabète présente des caractères particuliers : la consommation d'albumines est beaucoup moins grande que dans le cas du diabète artificiel chez l'animal non éthyroïdé.

Si le pancréas est enlevé en même temps que la thyroïde, la consommation d'albumines est d'abord très augmentée, comme dans le cas ordinaire, puis elle diminue, suivant la caractéristique du diabète chez l'animal éthyroïdé.

D'après FRIEDMANN et GOTTESMANN [470], on obtient le même résultat en liant les artères thyroïdiennes. Ces auteurs vont jusqu'à proposer la thyroïdectomie comme traitement du diabète humain.

L'atténuation du diabète du dépancréaté par la thyroïdectomie est confirmée par ALLEN [46], qui a employé en clinique humaine l'action frénatrice de la thyroïdectomie partielle sur l'évolution du diabète.

Inversement, ALLEN a étudié l'effet, sur les chiens dépancréatés, des modifications de l'apport en sécrétion thyroïdienne. L'hyperthyroïdie provoquée par ingestion d'extrait thyroïdien augmente le diabète de ces animaux.

La thyroïdectomie partielle diminue leur hyperglycémie et leur glycosurie, mais ALLEN y voit une conséquence de leur mauvais état général plutôt qu'une action spécifique.

B. — Conséquences morphologiques de la suppression du pancréas sur la thyroïde et inversement.

LORAND [863] a vu l'extirpation du pancréas augmenter la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes et, inversement, la thy-

roïdectomie provoquer une hypertrophie marquée du tissu insulaire.

KONEWSKAJA [701] a noté une augmentation du nombre et des dimensions des îlots de LANGERHANS chez le chien éthyroïdé.

Cette hypertrophie, que n'ont point rencontrée PARHON et GOLDSTEIN [1056], est mise en doute par ALLEN [46].

C. — Action de l'insuline sur les animaux éthyroïdés.

D'après DUCHENEAU [393], les lapins éthyroïdés sont beaucoup plus sensibles à l'effet hypoglycémiant de l'insuline que les lapins témoins. L'ingestion d'extrait thyroïdien ne les protège pas contre cette hypersensibilité.

HOUSSAY et BUSO [622], reprenant l'expérience sur diverses espèces animales, ont vu également l'ablation de la thyroïde augmenter la sensibilité aux effets toxiques de l'insuline, surtout chez le lapin et chez le rat, moins chez le cobaye et moins encore chez le chien.

D'après BODANSKY [186], la glycémie du mouton éthyroïdé réagit plus facilement à l'insuline que celle du mouton normal : le mouton éthyroïdé bien nourri présente une courbe d'hypoglycémie à l'insuline comparable à celle du mouton normal à jeun depuis 18 heures.

Ces résultats ont été confirmés par BURN et MARKS [232] : des lapins ont présenté, après thyroïdectomie, une sensibilité à l'insuline beaucoup plus grande qu'avant thyroïdectomie.

La sensibilité à l'insuline étant évaluée d'après le poids minimum de substance nécessaire pour mettre l'animal en convulsions, les lapins dont la résistance individuelle était relativement élevée avant intervention se sont montrés plus affectés par la thyroïdectomie que les lapins déjà sensibles à l'insuline.

Les auteurs en déduisent que, très vraisemblablement, la plus ou moins grande activité de la fonction thyroïdienne est une des causes de variation individuelle de réaction des lapins normaux à l'insuline.

D. — Influence des extraits thyroïdiens sur l'action des extraits pancréatiques.

Antérieurement à l'insuline, ADLER [17] avait noté que l'extrait de pancréas de hérisson hibernant s'opposait à l'action des extraits thyroïdiens sur la thermogénèse et le sommeil du hérisson hibernant.

D'après BURN [230] et MAGENTA et BIASOTTI [914], l'extrait thyroïdien serait sans influence sur l'action de l'insuline.

D'après DUCHENEAU [393], l'ingestion d'extrait thyroïdien n'atténue pas l'hypersensibilité des lapins éthyroïdés à l'insuline.

Enfin, d'après BODAŃSKY [186], la thyroxine de Kendall ne modifie pas l'intensité, mais modifie la durée de l'effet hypoglycémiant de l'insuline si on l'injecte en même temps que cette dernière ou avant elle. Si on l'injecte au moment du minimum de la glycémie, la thyroxine détermine ultérieurement de l'hyperglycémie.

E. — Action de l'insuline dans les états dysthyroïdiens.

L'insuffisance thyroïdienne conduit à l'augmentation de la tolérance hydrocarbonée et tend à l'hypoglycémie (BAUDOUIN [122], ALLEN [46]).

Au contraire, les états hyperthyroïdiens conduisent à une diminution de la tolérance hydro-carbonée, que manifestent l'hyperglycémie et la glycosurie alimentaires ou même spontanées (BAUDOUIN [122]).

Chez les basedowiens frustes, l'ingestion d'extrait thyroïdien peut provoquer la glycosurie.

Bien que le Basedow ne corresponde pas seulement à un état hyperthyroïdien, mais surtout, d'après GLEY [518], à une viciation qualitative de la sécrétion thyroïdienne, il est intéressant d'observer les effets de l'insuline sur la glycémie des basedowiens.

GOFFIN [523] a rapporté 3 améliorations très nettes des signes fonctionnels sur 4 cas de Basedow traités par l'insuline.

LÉPINE et PARTURIER [788] ont vu l'insuline améliorer cliniquement un basedowien, cependant que sa glande thyroïde diminuait de volume.

MERKLEN, WOLF et KAYSER [966] observèrent la disparition des signes d'hyperthyroïdie en même temps que du diabète chez une basedowienne diabétique : le pouls se ralentit, les palpitations, les bouffées de chaleur, les transpirations disparaurent; le facies perdit son aspect hagard, le psychisme redevint normal.

LAWRENCE [779] a présenté quatre cas de goitre exophtalmique grave traités par de fortes doses d'insuline (60 à 100 unités par jour). Deux des malades furent très améliorés à tous égards. Les deux autres, porteurs d'un véritable adénome toxique de la thyroïde, ne retirèrent du traitement aucun bénéfice important.

Conclusion. — De tous ces faits, il semble bien difficile de tirer une conclusion précise. Tout au plus peut-on dire qu'il existe un cer-

tain antagonisme entre l'action du pancréas et celle de la thyroïde sur le métabolisme hydrocarboné.

Sur la nature de cet antagonisme, les faits publiés n'apportent guère de clarté. Il semble bien que, là aussi, l'antagonisme observé soit d'ordre secondaire et porte sur certains effets de l'une et l'autre glande sans qu'il y ait d'action primitive de la sécrétion d'un des organes sur l'autre. Telle est d'ailleurs l'opinion de BODANSKY [187], confirmant l'impression d'ALLEN [46] sur le même sujet.

III — PARATHYROÏDES

A l'inverse de la thyroïde, les parathyroïdes semblent agir dans le sens de l'hypoglycémie.

L'administration d'extrait parathyroïdien exagérerait la chute de glycémie due à l'injection de guanidine (CLARK [286]).

Rien d'étonnant donc à ce que les extraits parathyroïdiens paraissent favoriser et intensifier l'action hypoglycémiante de l'insuline.

D'après WINTER et SMITH [1358], les convulsions s'observent chez le lapin pour des doses d'insuline 3 à 4 fois plus faibles, si les animaux ont reçu auparavant une injection d'extrait parathyroïdien.

FORREST [456] a vu cinq diabétiques présenter, après injection d'insuline, des chutes de glycémie plus profondes, s'ils ont reçu, en même temps que l'insuline, de l'extrait parathyroïdien.

In vitro, CAMMIDGE [237] aurait observé, après addition de parathyroïde, un renforcement de l'action inhibitrice de l'insuline sur l'hydrolyse du glycogène par la diastase hépatique ; la présence d'extrait parathyroïdien permet l'hydrolyse en milieu alcalin, phénomène qui sans cela exige l'acidité ou du moins la neutralité.

Pas plus que pour les autres glandes à sécrétion interne, il ne nous semble judicieux de parler ici de relations endocrines unissant parathyroïdes et pancréas. Tout au plus, peut-on dire que leurs actions sur la glycémie sont de même sens.

Cette constatation est d'ailleurs assez surprenante si l'on observe que, d'une part, les sels de calcium paraissent s'opposer à l'action de l'insuline, et que, d'autre part, les extraits parathyroïdiens élèvent la calcémie, comme l'a montré récemment COLLIP.

IV. — HYPOPHYSE

Pour que des rapports fonctionnels unissant l'hypophyse au pancréas puissent être démontrés, il faudrait que fussent d'abord nette-

ment établies les fonctions de l'hypophyse sur le métabolisme hydro-carboné. Cette condition est encore très éloignée de la réalité.

Nous nous bornerons donc à rapporter ici les quelques observations dans lesquelles ont été rapprochées fonction pituitaire et fonction pancréatique endocrine.

A. — Troubles de la régulation glycémique dans l'insuffisance hypophysaire morbide ou expérimentale.

L'abaissement de la tolérance hydro-carbonée, ou même de la glycosurie, observé chez les acromégaliques (BORCHARDT [194]), et d'ailleurs traitée avec succès par l'insuline (BLUM et SCHWAB [180]),

— l'hypoglycémie notée par FORSCHBACH et SÉVERIN [461] chez des sujets à lobe postérieur détruit par une tumeur,

— les modifications de la tolérance hydrocarbonée observées après extirpation du lobe postérieur de l'hypophyse ou après injection d'extrait hypophysaire, rappelées récemment par BURN [229 et 230], ne prouvent rien quant à une action synergique ou antagoniste unissant le pancréas et l'hypophyse.

Nous rapporterons cependant l'observation de CUSHING (cité par SCHÄFER [1189]), suivant laquelle des animaux ayant subi l'ablation du lobe postérieur de l'hypophyse supporteraient l'extirpation du pancréas sans présenter de glycosurie.

B. — Modifications qu'apportent à l'effet de l'insuline l'extirpation de l'hypophyse ou l'administration d'extraits hypophysaires.

Plus intéressantes sont les expériences qui mettent en jeu l'insuline, soit chez l'animal hypophysectomisé, soit chez l'animal ayant reçu des injections d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse.

BURN [229 et 230] a montré que l'extrait post-hypophysaire était capable de supprimer ou tout au moins de diminuer la chute de glycémie causée par l'insuline chez le lapin. Son action serait même supérieure à celle de l'adrénaline. L'auteur considère cet antagonisme comme spécifique et portant au niveau des tissus.

L'observation a été confirmée par BIASOTTI et MAGENTA [914], chez le chien.

OLMSTEDT et LOGAN [1048], dont nous avons déjà rapporté les expériences, ont vu des chats décérébrés présenter une glycémie élevée si leur hypophyse est intacte. L'insuline est à peu près sans action sur cette hyperglycémie. Enlève-t-on l'hypophyse à ces chats décérébrés, ils réagissent à l'insuline comme des animaux normaux.

Si l'on injecte de la pituitrine dans les veines aux chats décérébrés et hypophyséctomisés, l'action de l'insuline est de nouveau diminuée ou supprimée comme si les animaux avaient gardé leur hypophyse.

HOUSSAY et MAGENTA [625] ont suivi l'action de l'insuline injectée à la dose de 1 unité $1/2$ par kilogramme chez des chiens hypophyséctomisés 6 à 15 semaines avant l'expérience. Ces animaux se sont montrés particulièrement sensibles à l'insuline : leur glycémie tombait plus vite que celle des témoins et les crises convulsives apparaissaient plus précocement. Tous moururent. Leur foie contenait très peu de glycogène. Par contre, un chien privé de son hypophyse après extirpation de ses glandes thyroïde et parathyroïdes dans un temps précédent se montra beaucoup plus résistant.

Les résultats expérimentaux sont donc concordants et paraissent exprimer un antagonisme entre l'hypophyse et le pancréas au point de vue du métabolisme hydrocarboné. Là encore, cependant, il ne saurait être question d'une action primitive. Du moins rien n'autorise à le concevoir.

Comme dans le cas des relations entre surrénales et pancréas, il s'agit sans doute aussi d'un antagonisme secondaire, qui pourrait avoir pour intermédiaire l'excitation normale, par le produit hypophysaire, du centre glycogénique du 3^e ventricule, et peut-être même du 4^e (LÉPINE [804, p. 194]).

V. — GLANDE PINÉALE

D'après POPESCU INOTESTI [1112], l'extrait épiphysaire aurait une action empêchante vis-à-vis de l'insuline.

VI. — GLANDES GÉNITALES

Des relations fonctionnelles entre pancréas insulaire et éléments endocrines des glandes génitales sont bien peu vraisemblables.

La castration provoquerait chez le chien une augmentation du

nombre et des dimensions des îlots de LANGERHANS (KONEWSKAÏA [701]).

Il en serait de même après ovariectomie ou destruction des seuls corps jaunes (NOVAK [1039]).

Cependant, d'après PARHON et GOLDSTEIN [1056] et d'après ALLEN [37], la castration n'influence pas le diabète expérimental chez le chien.

Enfin, PARHON et GOLDSTEIN [1056] n'ont observé aucune modification de la structure du pancréas de chien après injection de suc de glande mammaire.

EN CONCLUSION

Il existe bien des relations entre l'action des différentes glandes endocrines et celle de la sécrétion interne du pancréas. En particulier, les surrénales et l'hypophyse présentent certains effets nettement opposés à ceux de l'insuline ; le fait est plus douteux pour la thyroïde. Mais en aucun cas, il ne peut être question de relations directes entre les fonctions : c'est dans leurs effets seulement que les actions s'opposent. L'antagonisme n'est pas primitif, mais secondaire. Il n'y a pas de rapports fonctionnels primitifs et spécifiques unissant le pancréas endocrine aux autres glandes à sécrétion interne.

Vu :

Le Doyen,
ROGER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. LAPIE.

Vu :

Le Président de Thèse,
GILBERT.

TABLES ALPHABÉTIQUES

INTRODUCTION A LA BIBLIOGRAPHIE

Dans notre esprit, ce travail doit être un moyen de documentation aussi commode que possible à consulter ; la recherche doit pouvoir porter aussi bien sur les matières étudiées que sur les auteurs des travaux envisagés. Aussi présenterons-nous deux tables alphabétiques, l'une des auteurs, l'autre des matières.

Nous les ferons précéder de quelques commentaires destinés à faciliter leur usage, en fournissant les explications nécessaires au sujet des abréviations employées et des conventions suivies.

I. — Table des auteurs.

Elle comprend 3 colonnes :

La **colonne de gauche** porte les numéros affectés aux références. Chaque référence possède son numéro propre, et les chiffres intercalés dans le texte des chapitres reportent le lecteur à la référence correspondante de la table alphabétique des auteurs.

La **colonne de droite** porte les chiffres des pages du texte où se trouve mentionné le travail référé.

Certaines publications portent dans cette colonne la mention R. G. Il s'agit alors d'une revue générale dont les indications sont trop étendues pour être rapportées chacune à une page du texte.

Enfin la **colonne du milieu**, la plus importante, donne le texte de la référence. Y sont portés : les noms des auteurs, le titre des mémoires, l'indication bibliographique proprement dite.

Les NOMS D'AUTEURS sont classés par ordre alphabétique, en ne tenant pas compte des préfixes « de », « van », « von ». Par contre, les Mac sont tous à la lettre M, aussi bien par exemple Mac Iver que Macleod.

Les auteurs homonymes sont classés d'après leurs prénoms ; les

noms associés, d'après l'orthographe du premier auteur, puis du second, puis du troisième et ainsi de suite.

Nous nous excuserons ici d'une faute de technique bibliographique, portant sur l'indication des travaux signés en commun par plusieurs auteurs : ces publications ne sont mentionnées qu'une fois dans notre table, à la lettre de l'auteur figurant le premier dans la signature du mémoire. Le procédé régulier, consistant à référer individuellement chaque auteur, quitte à renvoyer à une même indication complète, eût étendu démesurément une table déjà trop longue.

Pour les travaux d'un même auteur ou d'un même groupe d'auteurs, nous avons adopté le classement par date ; puis, au cours d'une même année, par ordre alphabétique des titres de journaux ; enfin, dans le cas de plusieurs articles du même auteur, la même année, dans un même périodique, le rangement dans l'ordre des pages du périodique.

LES TITRES DES PUBLICATIONS sont portés, autant que possible, dans la langue originale, sauf dans le cas des travaux en langues flamande, danoise, suédoise, polonaise ou russe. Le texte est alors traduit en allemand, en anglais ou en français. Quelques titres ne nous sont pas parvenus. La très grande majorité a été recueillie sur le texte original, et non d'après les index, souvent erronés.

LES INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES proprement dites comprennent le titre du périodique ou le lieu d'édition de l'ouvrage, et la référence chiffrée.

Pour les *titres* des périodiques, nous avons dû établir une table d'abréviations, d'après celle de BIEDL [151]. Elle précède, dans notre travail, la table des auteurs.

La *référence* chiffrée comprend 3 termes : l'année ; le numéro du tome ; la page du tome. Nous avons, de parti pris, supprimé les numéros de fascicule, cause de confusions fréquentes.

Le *numéro de page* est celui qui correspond au commencement du mémoire ou de l'article référé.

II. — Table des matières (*Index alphabétique*).

Cette table comporte la *nomenclature alphabétique* des principaux sujets envisagés ; chaque matière est suivie d'un ou de plusieurs *chiffres*, indiquant les numéros des pages de notre texte où sont traités ces sujets. Pour retrouver les indications bibliographiques

correspondant à un sujet déterminé, il suffira de se reporter à la page de texte indiquée et d'y noter, à propos des auteurs cités, les numéros des références ramenant à la table alphabétique des auteurs.

Comme toute bibliographie, celle que nous présentons est à la fois insuffisante et excessive :

Insuffisante, car certains noms figurent dans le texte sans référence, soit que nous n'ayons pas trouvé l'indication cherchée, soit qu'elle nous ait paru d'un intérêt vraiment secondaire. Dans plusieurs cas, sans rapporter la référence originale, nous donnons celle d'un autre auteur citant la publication en cause.

En quelques points, la référence est exceptionnellement placée en note au bas du texte.

Excessive car, en plusieurs cas, nous avons cité des travaux dont les rapports avec le sujet sont discutables.

Nous avons fait de notre mieux.

Rappelons que nous avons arbitrairement fixé à la date du 1^{er} janvier 1925 la date limite de publication des travaux rapportés.

ABBREVIATIONS ADOPTÉES POUR LA NOMENCLATURE DES PÉRIODIQUES

A. d. F. — Archivio di fisiologia.
A. d. P. — Archives de Physiologie normale et pathologique.
A. i. B. — Archives italiennes de Biologie.
A. i. M. — Archivs of internal Medicine.
A. I. P. — Annales de l'Institut Pasteur.
A. i. Ph. — Archives internationales de Physiologie.
A. i. P. Th. — Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.
A. J. m. S. — American Journal of medical Science.
A. J. P. — American Journal of Physiology.
A. k. M. — Archiv für klinische Medizin.
A. m. e. — Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique.
A. m. S. — Acta medica Scandinavica.
A. P. P. — Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
Arch. farm. — Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini.
Austr. J. exp. Biol. med. Sc. — Australian Journal of experimental Biology and medical Sciences.

B. A. M. — Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris.
B. H. h. — Bulletin of the John Hopkins Hospital.
Biol. C. — Biologisches Centralblatt.
B. J. — Biochemical Journal.
B. J. e. P. — British Journal of experimental Pathology.
B. k. W. — Berliner klinische Wochenschrift.
B. m. J. — British medical Journal.
B. s. Ch. B. — Bulletin de la Société de Chimie Biologique.
B. s. m. H. — Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.
Bull. Méd. — Bulletin Médical.
B. Z. — Biochemische Zeitschrift.

Can. med. A. J. — Canadian medical Association Journal.
C. f. M. — Congrès français de Médecine.
C. i. M. — Centralblatt für innere Medizin.
C. i. P. — Congrès international de Physiologie.
C. k. M. — Centralblatt für klinische Medizin.
C. P. — Centralblatt für Physiologie.
C. R. — Comptes rendus de l'Académie des Sciences.
C. r. S. B. — Comptes rendus de la Société de Biologie.
D. A. k. M. — Deutsches Archiv für klinische Medizin.
D. m. W. — Deutsche medizinische Wochenschrift.

End. — Endocrinology.
E. P. — Ergebnisse der Physiologie.
Erg. inn. Med. — Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.

Gaz. hôp. — Gazette des Hôpitaux.
Gaz. osp. — Gazzetta degli ospedali.

- H. B.* — Hofmeisters Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie.
- I. M.* — Internationale Monatschrift für Anatomie und Physiologie.
- J. A. M. A.* — Journal of the American medical Association.
- J. A. P.* — Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.
- J. B. Ch.* — Journal of biological Chemistry.
- J. d. P. P.* — Journal de Physiologie et de Pathologie générales.
- J. e. M.* — Journal of experimental Medicine.
- J. i. an. ph.* — Journal international d'Anatomie et de Physiologie.
- J. lab. cl. med.* — Journal of laboratory and clinical Medicine.
- J. méd. Bord.* — Journal de médecine de Bordeaux.
- J. méd. int.* — Journal de Médecine interne.
- J. m. R.* — Journal of metabolic Research.
- J. o. A. a. P.* — Journal of Anatomy and Physiology.
- J. o. P.* — Journal of Physiology.
- J. Ph. Ch.* — Journal de Pharmacie et de Chimie.
- J. ph. e. Th.* — Journal of Pharmacology and experimental Therapy.
- Lanc.* — The Lancet.
- Ly. m.* — Lyon médical.
- M. K.* — Medizinische Klinik.
- M. m. W.* — Münchener medizinische Wochenschrift.
- N. M. f. L.* — Norsk Magazin for Laeger.
- N. T. G.* — Nederlandsch Tijdschrift van Geneeskunde.
- P. A.* — Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie.
- P. M.* — Presse Médicale.
- P. R.* — Physiological Reviews.
- P. R. S.* — Proceedings of the Royal Society of London.
- Pr. S. ex. biol. med.* — Proceedings Society of experimental Biology and Medicine.
- Q J. ph.* — Quarterly Journal of experimental Physiology.
- R. As. med. A.* — Revista de la Asociacion medica Argentina.
- R. f. E.* — Revue française d'Endocrinologie.
- Rif. med.* — Riforma medica.
- R. M.* — Revue de Médecine.
- S. m. W.* — Schweizerische medizinische Wochenschrift.
- Th. G.* — Therapie der Gegenwart.
- Th. M.* — Therapeutische Monatshefte.
- T. M.* — Thèse de Médecine.
- Toh. J. ex. med.* — Tohoku Journal of experimental Medicine.
- U. f. L.* — Ugeskrift for Laeger.
- V. A.* — Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medizin.
- V. C. M.* — Verhandlungen des Congresses für innere Medizin.
- W. k. W.* — Wiener klinische Wochenschrift.
- Z. B.* — Zeitschrift für Biologie.
- Z. e. M.* — Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin.
- Z. e. P.* — Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
- Z. k. M.* — Zeitschrift für klinische Medizin.
- Z. ph. Ch.* — Zeitschrift für physiologische Chemie.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS

1	ABDERHALDEN E., Art der Ernährung und Insulinwirkung. <i>M. K.</i> , 1924, - 20, - 533.	228, 237.
2	ABDERHALDEN E., Notiz über Insulin. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1924, - 141, - 309.	194.
3	ABDERHALDEN E. & WERTHEIMER E., Ueber den Einfluss der Ernährung auf die Wirkung des Insulins. <i>P. A.</i> , 1924, - 203, - 439.	228, 237, 247, 248, 249, 295.
4	ABDERHALDEN E. & WERTHEIMER E., Studien über den Einfluss der Ernährung auf die Wirkung bestimmter Inkretstoffe. II. Insulin und Adrenalinwirkung bei verschiedenartig ernährten Tieren. <i>P. A.</i> , 1924, - 205, - 547.	228, 235, 446.
5	ABDERHALDEN E. & WERTHEIMER E., III. Insulin und Adrenalinwirkung bei Verabreichung « säurer » b. z. w., « basischer » Nahrung. <i>P. A.</i> , 1924, - 205, - 559.	228, 446.
6	ABDERHALDEN E. & WERTHEIMER E., Studien über den Einfluss der Ernährung auf die Wirkung bestimmter Inkretstoffe, <i>P. A.</i> , 1924, - 206, - 451.	228, 235, 446.
7	ABE Y., Das Verhalten der Adrenalinsekretion bei der Insulinvergiftung. <i>A. P. P.</i> , 1924, - 103, - 773.	303, 304, 450.
8	ABELMANN, Ueber die Ausnützung der Nahrungstoffe nach Pankreasexstirpation. <i>Inaugural-Dissertation</i> , Dorpat, 1890.	57, 58.
9	ACHARD Ch., A propos de l'action de l'extrait pancréatique dans le diabète. <i>B. A. M.</i> , 1923, - 89, - 404.	130.
10	ACHARD Ch., Remarques sur le diabète, l'insuffisance glycolytique et l'insuline. <i>B. A. M.</i> , 1924, - 92, - 883.	308, 310, 312, 408, 410.
11	ACHARD Ch. & BINET L., Recherche clinique de l'insuffisance glycolytique par les échanges respiratoires. <i>C. r. S. B.</i> , 1922, - 87, - 52.	46, 55.
12	ACHARD Ch. & DESBOUIS G., Recherches cliniques sur l'insuffisance glycolytique par l'étude du quotient respiratoire. <i>C. r. S. B.</i> , 1913, - 74, - 385.	46, 55.
13	ACHARD Ch., RIBOT A. & BINET L., Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. <i>C. r. S. B.</i> , 1919, - 82, - 788.	118, 133, 440.

14	ACHARD Ch., RIBOT A. & BINET L., L'hyperglycémie provoquée dans les altérations pancréatiques expérimentales. <i>C. r. S. B.</i> , 1919, - 82, - 1232.	42, 445.
15	ACHARD Ch., RIBOT A. & BINET L., Hyperglycémie adrénalinique. <i>R. M.</i> , 1921, - 38, - 447.	118, 133, 446.
16	ADAMS S. E., Food mixtures suitable for diabetic patients receiving insulin and a method for calculating diets. <i>Medic. Clin. New. Am. (Philadelphie)</i> , 1923, - 7, - 13.	343.
17	ADLER L., Untersuchungen über die Funktion des Pankreas. <i>A. P. P.</i> , 1921, - 91, - 110.	453.
18	AGADSCHANIANZ R., Ueber den Einfluss des Adrenalins auf das in der Leber enthaltene Glykogen. <i>B. Z.</i> , 1907, - 2, - 148.	443.
19	AHLGREEN G., Ueber den Angriffspunkt des Insulins. <i>Skandin. Arch. f. Physiol.</i> , 1923, - 44, - 167.	324, 325, 413, 430.
20	AHLGREEN G., Ueber die Einwirkung des Insulins, Adrenalins, Thyroxins und Pituitrins sowie gewisser Pharmaka auf die Gewebeatmung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 667.	324, 325, 413, 430, 437.
21	AHLGREEN G., Insulin und Glykose Verbrennung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 1158 et 1222.	324, 325, 414, 437.
22	AHLGREEN G., Le sucre du sang des grenouilles dépancréatées. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1345.	29, 50.
23	AHLGREEN G., On the role of insulin in carbohydrate metabolism. XI ^e . <i>C. i. P.</i> , 1924.	324, 325, 414.
24	ALBOUKREC M. O., Action comparée de l'insuline sur le métabolisme des hydrates de carbone, des albumines et des graisses. <i>T. M.</i> , Paris (Ollier Henry), 1923-1924.	316, 439.
25	ALDEHOFF G., Tritt bei Kaltblutern nach Pankreasexstirpation Diabetes mellitus auf? <i>Z. B.</i> , 1891, - 28, - 293.	28, 50.
26	ALEXANDER A. & EHRMANN R., Untersuchungen über Pankreasdiabetes, besonders über das Blut der Vena pancreaticoduodenalis. <i>Z. e. P.</i> , 1909, - 5, - 367.	98, 374.
27	ALLAN F. N., The glucose equivalent of insulin in depancreatized dogs. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 67, - 275.	227, 261, 263, 435.
28	ALLAN F. N., Diabetes mellitus and its treatment by insulin. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 50.	R. G.
29	ALLAN F. N., The glucose equivalent of insulin in depancreatized dogs. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - XXVIII (Proc.).	227, 261.
30	ALLAN F. N., BOWIE D. J., MACLEOD J. J. R. & ROBINSON W. L., Behaviour of depancreatized dogs kept alive with insulin. <i>B. J. e. P.</i> , 1924, - 5, - 75.	317.
31	ALLAN F. N., DICKSON B. R. & MARKOWITZ J., The relationship of phosphate and carbohydrate metabolism. The effect of adrenalin and phloridzin on the excretion of phosphate. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 70, - 333.	271.

32	ALLEN F. M., <i>Studies concerning glycosuria and diabetes</i> , Boston, 1912, chapitres x, xxi et xxii.	88, 307, 341.
33	ALLEN F. M., <i>Studies concerning diabetes</i> . <i>J. A. M. A.</i> , 1914, - 63, - 939.	36, 50, 51, 66, 86, 89, 307.
34	ALLEN F. M., <i>Experimental studies in diabetes. I. The internal pancreatic function in relation to body mass and metabolism. Alterations of carbohydrate assimilation by removal of portions of the pancreas</i> . <i>A. J. m. s.</i> , 1921, - 161, - 16.	36, 307.
35	ALLEN F. M., II. <i>Changes in assimilation by alterations of body mass</i> . <i>Ibid.</i> , - 165.	307, 416.
36	ALLEN F. M., III. <i>The effects of exercise</i> . <i>Ibid.</i> , - 350.	307.
37	ALLEN F. M., <i>Experimental studies in diabetes. The influence of pregnancy upon experimental diabetes</i> . <i>A. J. P.</i> , 1921, - 54, - 451.	105, 307, 458.
38	ALLEN F. M., <i>The pathology of diabetes. I. Hydropic degeneration of islands of Langerhans after partial pancreatectomy</i> . <i>J. m. R.</i> , 1922, - 1, - 5.	89, 307, 341, 350, 363.
39	ALLEN F. M., III. <i>Nervous influence in the etiology of experimental diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 53.	70, 307, 364.
40	ALLEN F. M., IV. <i>The role of hyperglycemia in the production of hydropic degeneration of islands</i> . <i>Ibid.</i> , - 75.	37, 40, 88, 89, 307, 341.
41	ALLEN F. M., V. <i>The influence of circulatory alterations upon experimental diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 89.	37, 91, 307, 341.
42	ALLEN F. M., VI. <i>Pancreatitis in the etiology of experimental diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 165.	37, 307.
43	ALLEN F. M., VII. <i>Microscopic studies of the pancreas in clinical diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 193.	92, 307.
44	ALLEN F. M., VIII. <i>The microscopic pathology of the pancreas in 570 unselected hospital cases</i> . <i>Ibid.</i> , - 221.	92, 307.
45	ALLEN F. M., IX. <i>Literature and discussion</i> . <i>Ibid.</i> , - 251.	92, 307, 363.
46	ALLEN F. M., <i>The influence of the thyroid upon diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 619.	452, 453, 454, 455.
47	ALLEN F. M., <i>Experiments with insulin</i> . <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1801 et <i>Transact. of the assoc. of amer. Phys.</i> , 1923, - 38, - 394.	343.
48	ALLEN F. M., <i>Treatment of diabetes mellitus with insulin</i> . <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 1330.	329, 334, 340.
49	ALLEN F. M., <i>Clinical observations with insulin. The influence of fat and total calories on diabetes and the insulin treatment</i> . <i>J. m. R.</i> , 1923, - 3, - 61.	343.
50	ALLEN F. M., <i>Experimental studies in diabetes. The relation of the adrenals to diabetes</i> . <i>Ibid.</i> , - 589.	445.
51	ALLEN F. M., <i>Diabetes and phloridzin glycosuria</i> . <i>Ibid.</i> , - 623.	88.

52	ALLEN F. M., The production of diabetic acidosis and coma in dogs. <i>Ibid.</i> , - 775.	52.
53	ALLEN F. M., Fat intoxication. <i>Ibid.</i> , - 797.	52, 343.
54	ALLEN F. M., The timing of insulin doses. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 1937.	340.
55	ALLEN F. M. & SHERILL J. W., Clinical observations with insulin. The use of insulin in diabetic treatment. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 803.	329, 337, 339, 351.
56	ALLEN F. M. & WISHART M. B., Experiments on carbohydrate metabolism and diabetes. Dextrose-Nitrogen ratios in partially depancreatized dogs. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 1, - 97.	60.
57	ALLEN R. S., PIPER H. A., KIMBALL C. P. & MURLIN J. R., A rapid method of preparing the antidiabetic substance of pancreas. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 519.	159, 218.
58	ALLES G. A. & WINEGARDEN H. M., Oxydation of glucose with iodine in the presence of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 225.	323.
59	ALMAGIA M., La funzione pancreatica durante l'allattamento. <i>Arch. farm.</i> , 1923, - 35, - 1.	63.
60	ALMAGIA M. & EMBEDEN G., Ueber die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde nach Alanindarreichung. <i>H. B.</i> , 1906, - 7, - 298.	61.
61	AMBARD L., SCHMIDT F. & ARNOVLJEVITCH M., Des facteurs immédiats de la combustion du glucose par l'organisme. <i>C. r. S. B.</i> 1923, - 89, - 593.	292, 368.
62	AMBARD L., SCHMIDT F. & ARNOVLJEVITCH M., De la dualité de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 790.	369, 416.
63	AMBARD L., SCHMIDT F. & ARNOVLJEVITCH M., Application des lois d'action des diastases à la combustion du glucose chez le sujet sain et chez le diabétique. <i>P. M.</i> , 1924, - II, - 721.	352, 368, 438.
64	ANDERSON A. K., The effect of phloridzin on the mortality from insulin hypoglycemia in mice. <i>Austr. J. exp. Biol. med. Sc.</i> , 1924, - 1, - 1.	230, 257.
65	APERT E., Diabète avec infantilisme traité depuis un an par l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 895.	332.
66	APERT E., Diabètes infantiles graves traités avec succès par l'insuline. <i>Ibid.</i> , - 1552.	332.
67	APERT E. & CHABANIER H., Diabète grave avec infantilisme traité et très amélioré par l'insuline. <i>Ibid.</i> , - 1033.	332.
68	ARNOVLJEVITCH M., Nouvelle démonstration de l'action frénatrice de l'hyperglycémie sur la sécrétion de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 287.	369.
69	ARNOVLJEVITCH M. & SCHMIDT F., Effets de l'hyperinsulinémie et de l'hyperglycémie sur les combustions chez le lapin chloalósé. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 788.	369.

70	ARNOZAN X. & VAILLARD L., Contribution à l'étude du pancréas de lapin. <i>A. d. P.</i> , 1884, - 3, - 287.	12, 83.
71	ARNSTEIN A., Insulin und Temperatursenkung. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 37, - 622.	296.
72	ARON M., Sur le développement des îlots de Langerhans fonctionnels dans le pancréas embryonnaire. <i>C. r. S. B.</i> , 1920, - 83, - 1445.	82, 376, 415.
73	ARON M., De la concomitance entre l'apparition des îlots de Langerhans fonctionnels et l'établissement de la fonction glycogénique du foie. <i>Ibid.</i> , - 1448.	82, 376, 415.
74	ARON M., Le glycogène du foie embryonnaire. Déterminisme de sa formation. <i>B. s. Ch. B.</i> , 1923, - 4, - 209.	82, 377, 415.
75	ARON M., La glycémie chez l'embryon. Conditions de la régulation glycémique chez l'embryon. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 187.	377, 415.
76	ARON M., Fonctionnement du pancréas fœtal après ablation du pancréas maternel. <i>Ibid.</i> , - 571.	105, 415.
77	ARON M., Le fonctionnement du pancréas et la régulation glycémique chez l'embryon des mammifères. Indications fournies par leur étude au point de vue du fonctionnement du pancréas et de la régulation glycémique chez l'adulte. <i>A. i. Ph.</i> , 1924, - 22, - 273.	105, 377, 415.
78	ARON M. & ALFONSI N., Recherches sur l'histogénèse et la physiogénèse comparée des îlots pancréatiques endocrines des batraciens. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 91, - 609.	82.
79	ARON M., STULZ E. & SIMON R., Notion nouvelle sur la fonction endocrine du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 573.	415.
80	ARTHAUD & BUTTE, Recherches sur le déterminisme du diabète pancréatique expérimental. <i>C. r. S. B.</i> , 1890, - 42, - 59.	30, 96, 372.
81	ARTHUS M., Glycolyse dans le sang et ferment glycolytique. <i>A. d. P.</i> , 1891, - 5, - 425.	383.
82	ARTHUS M., Sur le ferment glycolytique. <i>C. r. S. B.</i> , 1891, - 43, - 65 (Mém.).	383.
83	ARTOM C., Contribution à l'étude du métabolisme de la cholestérine. <i>A. i. Ph.</i> , I, 1922, - 20, 192; II, 1923 - 22, - 32.	49.
84	ARTOM C., Sur la teneur comparée en substances grasses et lipidiques du foie de chiens normaux et dépancréatés. <i>B. s. Ch. B.</i> , 1923, - 10, - 872.	49.
85	ASCOLI B., Stato attuale degli studi sull'insulina. XXIX ^e Cong. italiano de Méd. interne, Rome, 1923.	R. G.
86	ASHBY J. S., Insulin-like substance in kidney, spleen and skeletal muscle. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 67, - 77.	151.
87	AUB J. C. & TAYLOR M., The effect of body tissues other than the thyroid upon the basal metabolic rate. <i>End.</i> , 1922, - 6, - 255.	R. G.

88	AUDOWA A. & WAGNER R., Ein Beitrag zur Kenntnis der Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 231.	283, 429.
89	AUDOWA A. & WAGNER R., Sur le mode d'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 308.	283, 429.
90	AUSSET R., Traitement du diabète pancréatique par l'ingestion de pancréas de veau. <i>Semaine Médicale</i> , 1895, - 15, - 376.	112, 219.
91	AZÉMAR L., Acétonurie expérimentale. <i>T. M.</i> , Montpellier, 1897 (Doin, éd.) & <i>Travaux du Laboratoire de Physiologie de M. Hédon</i> , 1898, Paris (Doin).	40, 62.
92	AZUMA R. & HARTREE W., The absence of effect of insulin on the heat production in isolated frogs muscle. <i>B. J.</i> , 1924, - 17, - 875.	249, 250, 296.
93	BABKIN B. P., Influence of insulin on formation of glycogen. <i>B. J. e. P.</i> , 1923, - 4, - 317.	278, 401.
94	BAKER S. L., DICKENS F. & DODDS E. C., The distribution of insulin in human and other animal tissues, with a description of a micromethod for the estimation of insulin in tissues. <i>B. J. e. P.</i> , 1924, - 5, - 327.	151, 153, 361.
95	BALDI D., La glycosuria in rapporto con la funzione del pancreas. <i>Arch. di Farm. e. Therap.</i> , 1895, - 3, - 173.	71, 372.
96	BANG I., Untersuchungen über das Verhalten der Leberdiastase beim Pankreas Diabetes. <i>H. B.</i> , 1907, - 10, - 320.	398.
97	BANG I., <i>Der Blutzucker</i> , Wiesbaden, 1913.	419.
98	BANG I., Blutuntersuchungen an pankreasdiabetischen Hunden. <i>B. Z.</i> , 1924, - 150, - 243.	40, 42, 45.
99	BANTI L., Sopra un procedimento di estrazione e di purificazione dell' insulina. <i>Arch. Farm.</i> , 1924, - 38, - 176.	157, 166, 168.
100	BANTING F. G. & BEST C. H., The internal secretion of the pancreas. <i>J. lab. cl. med.</i> , 1922, - 7, - 251.	135, 136, 189, 192, 196, 219, 222, 265, 273, 363.
101	BANTING F. G. & BEST C. H., Pancreatic extracts. <i>Ibid.</i> , - 464.	137, 138, 150, 217, 222.
102	BANTING F. G. & BEST C. H., The mechanism of insulin. XI ^e . <i>C. i. P.</i> , Edimbourg, 1923.	370, 371.
103	BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., CAMPBELL W. R. & FISCHER A. A., Pancreatic extracts in treatment of diabetes mellitus. <i>Can. med. A. J.</i> , 1922, - 12, - 141.	138, 139, 140, 306, 311, 329.
104	BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., HEPBURN J., MACLEOD J. J. R. & NOBLE E. C., Preliminary studies of the physiological effects of insulin. <i>Trans. Roy. Soc. of Canada</i> , 1922, - 16, - V, - 18.	141, 205, 207, 222, 232, 234, 276, 309, 310, 391, 400, 446.
105	BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., MACLEOD J. J. R. & NOBLE E. C., The effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits. <i>A. J. P.</i> , 1922, - 62, - 162.	140, 201, 205, 207, 222, 231, 232, 234.

106	BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., MACLEOD J. J. R. & NOBLE E. C., The effect of insulin on experimental hyperglycemia in rabbits. <i>A. J. P.</i> , 1922, - 62, - 559.	253, 254, 256, 446.
107	BANTING F. G., BEST C. H., DOBBIN C. M. & GUICHREST J. A., Quantitative parallelism of effect of insulin in man, dog and rabbit. <i>A. J. P.</i> , - 63, - 391 et <i>J. ph. e. Th.</i> , 1923, - 21, - 191.	204, 211, 245.
108	BANTING F. G., BEST C. H., FLETCHER A. A., MACLEOD J. J. R. & NOBLE E. C., The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. <i>Trans. Ass. Am. Phys.</i> , 1922, - 37, - 337.	306, 311, 329, 400.
109	BANTING F. G., BEST C. H. & MACLEOD J. J. R., The internal secretion of the pancreas. <i>A. J. P.</i> 1922, - 59, - 479 (Proc.).	136, 222, 259, 306.
110	BANTING F. G., CAMPBELL W. R. & FLETCHER A. A., Insulin in the treatment of diabetes mellitus. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 547.	329, 339, 351.
111	BANTING F. G., CAMPBELL W. R. & FLETCHER A. A., Further clinical experiences with insulin (pancreatic extract) in the treatment of diabetes mellitus. <i>B. m. J.</i> , 1923, - I, - 8.	308, 311, 313.
112	BANTING F. G. & GAIRNS S., Factors influencing the production of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 24 et <i>XI^e C. i. P.</i> (Edimbourg), 1923.	37, 368, 370.
113	BARACH J. H., Normal standards in treatment of one hundred cases of diabetes with insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 347.	R. G.
114	BARBOUR O., Observations on the use of insulin in non diabetic children. <i>Illinois Med. Journ.</i> , 1924, - 46, - 131 et <i>Arch. of Pediatrics</i> , 1924, - 46, - 707.	357.
115	BARRAL E., Sur le sucre du sang. <i>T. M.</i> , Lyon, 1890.	R. G.
116	LA BARRE J., Action des extraits pancréatiques (insuline) dans la coagulation du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1038.	163, 165, 266.
117	LA BARRE J., Action des extraits pancréatiques (insuline) dans la coagulation du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 393 et <i>J. méd. Bord.</i> , 1924, - 13, - 533.	266.
118	BARRENSCHEEN H. K., Ueber Glykogen und Zuckerbildung in der isolierten Warmblutsleber. <i>B. Z.</i> , 1914, - 58, - 277.	376, 400.
119	BASH K., Ueber einen Insulin refraktären Fall von Diabetes mellitus. Bemerkungen zu der Arbeit von Falta. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1861.	353.
120	BATTISTINI, Ueber zwei Fälle von Diabetes mellitus mit. Pancreassaft behandelt. <i>Th. M.</i> , 1893, - 10, - 494.	115.
121	BAUDOUIN A., Les glycémies. <i>T. M.</i> , Paris, 1909.	R. G.
122	BAUDOUIN A., Les glycémies. <i>Rapport au XVI^e C. f. M.</i> , Strasbourg, 1921.	R. G.
123	BAUER R., Zum Mechanismus der Insulinwirkung. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 911.	303.

124	BAUMEI L., Pancréas et diabète. <i>Montpellier-Médical.</i> , 1881, - 83. et 1882, - 47, - 134; <i>Maladies de l'Appareil Digestif</i> , 1888, I, p. 358 et II, p. 104.	11.
125	BAUMGARTEN O., Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. <i>Z. e. P.</i> , 1905, - 2, - 53.	56, 412.
126	BAUR H. & KÜHN R., Kurze Mitteilungen über Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 2248.	234, 266, 271, 275, 292, 410.
127	BAUR H., KÜHN R. & WACKER L., Insulinwirkung und Totenstarre. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 71, - 169.	283.
128	BECHER E., Ueber die Beschleunigende Wirkung des Insulins auf die Reduktion aromatischer Nitrogruppen durch Zucker, ohne Gegenwart lebenden Gewebes. <i>C. i. M.</i> , 1924, - 45, - 634.	324.
129	BECK O., Ein Fall von Ueberempfindlichkeit gegen Insulin. <i>Th. G.</i> , 1924 (juillet).	348.
130	BIGG C., <i>Insulin in general practice</i> , London, 1924, Heinemann.	R. G.
131	BELFANTI S., Intorno ad una sostanza iperglicemizzante negli estratti di pancreas. <i>Rend. d. R. Ist. Lomb. sc. lett.</i> , 1924, - 57, - 116.	163.
132	BENEDICI S. R., A reaction given by insulin solutions in vitro. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 529.	320.
133	BENOIT J., L'insuline. <i>R. f. E.</i> , 1923, - 4, - 312.	R. G.
134	BÉRARD L. & COLIN, Mémoire sur les effets de l'extirpation du pancréas. <i>Gaz. hebd. de Méd. & de Chir.</i> , 1858, - 5, - 59.	12.
135	BERGHOFF R. S., Practical danger in use of insulin by the patient at home. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1308.	337.
136	BERKELEY C., Is the pentose of the nucleotides formed under the action of insulin? <i>Nature</i> , 1923, - 112, - 724.	405.
137	BERNARD CL., <i>Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine</i> , Paris (Baillièrre), 1855. I. Conditions qui font apparaître le sucre dans le système circulatoire, p. 228. II. Preuves de l'action physiologique du suc pancréatique, p. 273.	7, 8, 15, 382, 386.
138	BERNARD CL., Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs. <i>C. R.</i> , 1856, suppl. 471 et Baillièrre, édit., Paris, 1856.	7, 8, 12, 24.
139	BERNARD CL., <i>Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale</i> , Baillièrre, Paris, 1867.	15.
140	BERNARD CL., <i>Leçons sur le diabète</i> , Baillièrre, Paris, 1877.	8, 43, 44, 230, 382.
141	BEST C. H., Recent work on insulin. <i>End.</i> , 1924, - 8, - 617.	150, 151, 153, 204, 212, 217, 371.
142	BEST C. H. & MACLEOD J. J. R., Some chemical reactions of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 390 et <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 55, - XXIX (Proc).	184, 185, 187, 189, 193, 196.

143	BEST C. H. & SCOTT D. A., Insulin in tissues other than the pancreas. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 382.	150, 151, 152, 223, 361.
144	BEST C. H. & SCOTT D. A., The preparation of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 57, - 709.	155, 157, 158, 159, 165, 168, 190.
145	BEST C. H. & SCOTT D. A., Possible sources of insulin. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 3, - 177.	152, 153, 161, 361
146	BEST C. H., SCOTT D. A. & BANTING F. G., Insulin in blood. <i>Trans. Roy. Soc. of Canada</i> , 1923, - 17, - v, - 81.	150, 361.
147	BEST C. H., SMITH R. G. & SCOTT D. A., An insulin-like material in various tissues of normal and diabetic animals. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 161.	150, 151, 166, 361, 370.
148	BEST C. H., SMITH R. G. & SCOTT D. A., Insulin in tissues other than the pancreas. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxx (Proc.).	150, 151, 152, 361, 370.
149	BICKEL A. & COLLAZO J. A., Ueber den Mechanismus der Insulinwirkung. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1408.	434.
150	BIEDL A., Ueber eine neue Form des experimentellen Diabetes. <i>C. P.</i> , 1898, - 12, - 624.	94, 369.
151	BIEDL A., <i>Innere Sekretion</i> , Band III, Litteratur, 4 ^e édition, Urban et Schwartzberg, Berlin, 1922.	Bibliographie.
152	BIEDL A., Ueber die Abführwege des Pankreasinkretes und die Bedeutung des Insulins für die Theorie des Pankreasdiabetes. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 937.	95.
153	BIEDL A. & OFFER Th. R., Ueber Beziehungen der Duktus lymphaticus zum Zuckerhaushalten. Hemmung der Adrenalinwirkung durch das Lympher. <i>W. k. W.</i> , 1907, - 20, - 1530.	95, 369, 445.
154	BIERRY H., Marche de la glycosurie chez le chien dans les premières heures qui suivent l'ablation totale du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1919, - 82, - 305.	39.
155	BIERRY H. & GATIN-GRUZEWSKA Z., L'adrénaline produit-elle la glycosurie par son action sur le pancréas? <i>C. r. S. B.</i> , 1905, - 58, - 904.	443, 444, 445.
156	BIERRY H. & MOQUET L., Glycolyse et variations du phosphore inorganique dans le sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 250.	430.
157	BIERRY H. & MOREL L., Influence de la section des splanchniques sur la glycosurie adrénalique. <i>C. r. S. B.</i> , 1910, - 68, - 55.	443.
158	BIERRY H. & RATHERY F., L'excrétion des corps cétoniques et de l'acide β -oxybutyrique chez les chiens dépancréatés. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 534.	41.
159	BIERRY H., RATHERY F., GOURNAY J. & KOURILSKY R., Diabète expérimental et glycémie. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 615.	44, 53.
160	BIERRY H., RATHERY F. & KOURILSKY R., Sucre protéidique et insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 36.	264, 404.

161	BIERRY H., RATHERY F. & KOURILSKY R., Glycolyse aseptique. Action de l'insuline in vitro. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, -90, -417.	321, 385.
162	BIGWOOD J. E., Pathogénie et traitement du diabète sucré. <i>Ann. & Bull. de la Soc. Roy. des Sc. med. & nat. de Bruxelles</i> , 1923, -2 et 3, -44 et 55.	R. G.
163	BINDI N., L'influenza dell' insulina sul glicogeno epatica. <i>A. i. B.</i> , 1924, -74, -141. & <i>Atti d. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, -2, -160.	280, 397, 399, 401.
164	BINSWANGER O., Neurologische Betrachtungen zur Pathogenese des Diabetes mellitus. <i>S. m. W.</i> , 1924, -5, -297.	374.
165	BISSINGER E., LESSER E. J. & ZIPF K., Der Mechanismus der Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1923, -2233.	276, 280, 398, 403, 407, 430.
166	BLATHERWICK N. R., Observations on blood fat in diabetes. <i>J. B. Ch.</i> , 1921, -49, -193.	62.
167	BLATHERWICK N. R., BELL W. & HILL E., Some effects of insulin on the carbohydrate and phosphorus metabolism of normal individuals. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, -59, -xxxv (Proc.).	270, 297, 298, 299, 428.
168	BLATHERWICK N. R., LONG M. L., BELL W., MAXWELL M. L. & HILL E., Some factors influencing the assay of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, -69, -155 et <i>J. B. Ch.</i> , 1924, -59, -xxxvi (Proc.).	202, 203, 204, 237.
169	BLISS S. W., Effects of insulin on diabetic dogs. <i>J. m. R.</i> , 1922, -2, -385.	259, 306.
170	BLOOR W. R., Lipemia. <i>J. B. Ch.</i> , 1921, -49, -201.	45, 268.
171	BLUM F., Ueber Nebennierendiabetes. <i>D. A. k. M.</i> , 1901, -71, -146.	442.
172	BLUM L., Traitement du diabète par l'insuline. <i>B. A. M.</i> , 1923, -89, -73.	330.
173	BLUM L., Coma diabétique chez un jeune homme de 17 ans traité avec succès par l'insuline. <i>Soc. Méd. du Bas-Rhin</i> , 1923 (15 décembre).	330.
174	BLUM L., Un an de traitement à l'insuline. <i>Soc. Méd. du Bas-Rhin</i> , 1923 (26 mai).	R. G.
175	BLUM L., L'administration perlinguale de l'insuline. <i>C. R.</i> , 1924, -178, -1225 & <i>C. r. S. B.</i> , 1924, -91, -199.	221.
176	BLUM L., CARLIER & SCHWAB H., Sur les dangers de l'interruption du traitement chez les diabétiques graves soignés par l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, -47, -1789.	344.
177	BLUM L., CARLIER & SCHWAB H., Action de l'insuline sur la glycémie et sur l'acidose dans le coma diabétique. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, -88, -1156.	309.
178	BLUM L., CARLIER & SCHWAB H., Traitement du diabète par l'insuline. <i>Soc. Méd. du Bas-Rhin</i> , 1923 (24 nov.).	351.

179	BLUM L. & SCHWAB H., Influence de l'insuline sur la courbe de la glycémie dans le diabète. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 463	260, 307.
180	BLUM L. & SCHWAB H., Diabète acroméganique et insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 195.	456.
181	BLUM L. & SCHWAB H., Le traitement du diabète sucré par l'insuline. <i>P. M.</i> , 1923, - II, - 637.	211, 334.
182	BLUM L. & SCHWAB H., Traitement du diabète par l'insuline. <i>Soc. Méd. du Bas-Rhin</i> , 1923 (27 janv.).	330.
183	BLUM L., SCHWAB H. & VAN CAULAERT, Le traitement chronique à l'insuline pratiqué par les malades. <i>Soc. Méd. du Bas-Rhin</i> , 1924 (29 nov.).	337.
184	BLUMENTHAL F., Ueber Organsafttherapie bei Diabetes mellitus. <i>Zeit. für diät. und phys. Therapie</i> , 1898, - I, - 276.	124.
185	BOCK A. B., FIELD H. & ADAIR G. S., The acid base equilibrium in diabetic coma being a study of five cases treated with insulin. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 4, - 27.	309.
186	BODANSKY A., Insulin hypoglycemia in normal sheep and antagonistic effects of thyroxin and insulin. XI ^e <i>C. i. P.</i> (Edimbourg), 1923.	259, 454, 455.
187	BODANSKY A., Effects of the dosage and previous diet on blood-sugar curves in sheep after intravenous administration of insulin. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 416.	246, 453.
188	BODANSKY A. & SIMPSON S., A study of the reaction of normal human subjects to intravenous injections of insulin. <i>Pr. S. exp. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 280.	245.
189	BODEN E., NEUKIRCH P. & WANKEL F. Ueber Insulinartige Wirkung von Haferkleieextrakten. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1396.	153, 162.
190	BOEGGILD D., Influence des glandes surrénales sur l'hyperglycémie diabétique. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 816.	447.
191	BOIVIN A., ODDO J. & CHOSSON, Technique simple pour la préparation d'une insuline purifiée. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 853.	162, 165.
192	BOLLMANN J. L., MAGATH Th. B. & MANN F. C., Muscle glycogen after removal of the liver. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 115 (Proc.).	379, 380.
193	BOOTHBY W. H. & WILDER R. M., Preliminary report on the effect of insulin on the rate of heat production and its significance in regard to the calorogenic action of adrenalin. <i>Med. Clin. New America.</i> , 1923, - 7, - 53.	296.
194	BORCHARDT L., Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. <i>Z. k. M.</i> , 1908, - 66, - 332.	456.
195	BORMANN F., <i>Medizina</i> (Russe), 1895, - 18, - 195 (Rapporté par Lisser).	112.

196	BORNSTEIN A., Atropin bei Diabetikern. <i>D. m. W.</i> , 1921, - 47, - 1200.	364.
197	BORNSTEIN A. & GRIESBACH W., Ueber den Mechanismus der Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 555 & 681.	280, 290, 446.
198	BORNSTEIN A. & GRIESBACH W., Ueber Zuckerbildung in der überlebenden Leber. Insulin und Adrenalin. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 43, - 371.	280, 399, 446.
199	BORNSTEIN A., GRIESBACH W. & HOLM K., Zur Theorie der Insulinwirkung und des Pankreasdiabetes. <i>Ibid.</i> , - 391.	267, 286, 392, 409.
200	BORNSTEIN A. & HOLM K., Ein Fall von Vergiftung eines gesunden Menschen mit Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 503.	235, 244, 348.
201	BORNSTEIN A. & HOLM K., Ueber den respiratorischen Stoffwechsel nach Insulin Applikation und Zuckerzuführ. Untersuchungen am gesunden und diabetischen Menschen und am pankreasdiabetischen Hunde. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 43, - 376.	275, 293, 312, 408.
202	BOUCHARDAT A., Des fonctions du pancréas et de son influence dans la digestion des féculents. <i>C. R.</i> , 1846, - 20, - 1085.	65.
203	BOUCHARDAT A., Nouveau mémoire sur la glycosurie ou diabète sucré. <i>Suppl. à l'Annuaire de Thérapeutique</i> , 1846, p. 209.	6, 11, 65.
204	BOUCHARDAT A., <i>De la glycosurie ou diabète sucré</i> , Paris. 1875.	7, 9, 10, 65.
205	BOUCKAERT J. P. & STRICKER W., Étude sur l'équivalent glucose-insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 100.	254, 264.
206	BOUCKAERT J. P. & STRICKER W., Déperdition calorifique pendant l'injection permanente et simultanée de glucose et d'insuline. <i>Ibid.</i> , - 102.	296, 407.
207	BOWIE B. J. & ROBINSON W. L., Histological study of muscle degeneration produced by local injections of insulin. <i>J. Lab. cl. med.</i> , 1923, - 8, - 569.	216.
208	BRAUNSTEIN A., Beitrag zur Frage der Glykolyse. <i>Z. k. M.</i> , 1903, - 51, - 359.	384.
209	BRENKMANN E. & FEUÉRBAACH A., Recherches sur le mécanisme de l'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1113.	279, 399, 401.
210	BRIGGS A. P., KOECHIG I., DOISY E. A. & WEBER C. J., Some changes in the composition of blood due to the injection of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 58, - 721.	267, 270, 271, 427, 430.
211	BRIGHT R., Cases and observations connected with diseases of the pancreas and duodenum. <i>Medic. Chir. Trans. of London</i> , 1833, - 18, - 3.	6.
212	BROWN-SÉQUARD C. E., Action d'extraits liquides retirés de divers organes, <i>A. d. P.</i> , 1891, - 3, - 491.	15, 114.
213	BROWN-SÉQUARD C. E. & D'ARSONVAL A., Injection dans le sang d'extraits liquides du pancréas, du foie, du cerveau et de quelques autres liquides. <i>A. d. P.</i> , 1892, - 4, - 148.	114.

214	BRUGSH T., Das Insulinprinzip und der Diabetes mellitus. <i>M. K.</i> , 1924, - 20, - 3.	326, 430.
215	BRUGSH T., Zur Theorie der Insulinwirkung. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 491.	430, 431.
216	BRUGSH R., BENATT A., HORSTERS H. & KATZ R., Studien über intermediären kohlenhydratumsatz und Insulin Versuche an Normaltieren. <i>B. Z.</i> , 1924, - 147, - 117.	275, 326, 409, 430, 431.
217	BRUGSH T., EXTEN S. & HORSTERS H., Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz beim Phloridzindibabetes im Hunger und unter Insulin. <i>B. Z.</i> , 1924, - 150, - 49.	430.
218	BRUGSH T. & HORSTERS H., Cholereuse und Choleretica. Ein Beitrag zur Physiologie der Galle. <i>Z. e. M.</i> , 1923, - 38, - 367.	305, 430.
219	BRUGSH T. & HORSTERS H., Ueber Insulinartige Körper. <i>B. Z.</i> , 1924, - 147, - 150.	152, 153, 425, 426, 430.
220	BRUGSH T. & HORSTERS H., Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz und Insulin. Ueber die Zwischenzucker in Leber und Muskulatur. <i>B. Z.</i> , 1924, - 151, - 203.	326, 430, 432.
221	BRUGSH T., HORSTERS H. & KATZ R., Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz beim Diabetes mellitus apancreaticus unter Ernährung, im Hunger und unter Insulin. <i>B. Z.</i> , 1924, - 149, - 24.	326, 430, 431.
222	BRUGSH T., HORSTERS H. & SHINODA G., Studien über intermediären Kohlenhydratumsatz an der Leber, bei gleichzeitiger Vervolgung des Gaswechsels (Norm, Hunger, Insulinwirkung, pankreoprive Leber). <i>B. Z.</i> , 1924, - 151, - 318.	294, 324, 326, 409, 430.
223	BRUNNER K., Experimenta nova circa pancreas. <i>Miscellanea nat. curios</i> , 1688.	5, 11.
224	BÜCHNER S. & GRAFE E., Studien über die Gewebeatmung. Zur Kenntnis der Wirkungsweise des Insulins. <i>D. A. k. M.</i> , 1924, - 144, - 67.	294, 324, 409, 410, 430.
225	BUEHL, Conception chimique de l'insuline. Son mode d'action. Méthode de préparation de l'insuline en poudre. XXIX ^e Congr. italien de Méd. int., Rome, 1923.	158.
226	BULATAO E. & CARLSON A. J., Contributions to the physiology of the stomach. Influence of experimental changes in blood sugar level on gastric hunger contraction. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 107.	305.
227	BÜRGER M., Ueber die Zuckerzerstörung im überlebenden Blute bei Diabetes mellitus. Untersuchungen über Hämoglykolyse. <i>Z. e. M.</i> , 1923, - 31, - 1.	383.
228	BURGESS N., CAMPBELL J. M. H., OSMAN A. A., PAYNE W. & POLTON E. P., Early experiences with insulin in the treatment of Diabetes mellitus. <i>Lanc.</i> , 1923, - II, - 777.	215, 218, 310, 311, 400.
229	BURN J. H., The relation of pituitary extract (infundibular lobe) to the fall of blood sugar produced by insulin. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - xxxviii (Proc.).	258, 259, 456.

230	BURN J. H., The modification of the action of insulin by pituitary extract and other substances. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - 318.	258, 259, 453, 456.
231	BURN J. H. & DALE H. H., On the localisation and nature of the action of insulin. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 59, - 164.	284, 286, 293, 295, 312, 313, 385, 390, 391, 392, 408, 430.
232	BURN J. H. & MARKS H. P., On the relation of thyroidectomy to the effect of insulin on the blood sugar of rabbits. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 59 - VIII (Proc.).	453, - VIII.
233	BÜROW R., Diät und Hormontherapie des Diabetes mellitus. <i>S. m. W.</i> , 1924, - 5, - III.	29, 307, 376, 397.
234	CAHANE T. & CAHANE M., Hyperglycémie provoquée par l'extirpation des glandes salivaires. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1232.	74, 362.
235	CAJORI F. A. & CRAOUTER C. Y., A comparison of the rate of glycolysis in different bloods with special reference to diabetic blood. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 60, - 765.	383.
236	CALVERT E. G. B., Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in hospital and general practice. <i>Lanc.</i> , 1924, - II, - 14.	R. G.
237	CAMMIDGE J. P., Insulin and the nature of diabetes mellitus. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1423.	373, 455.
238	CAMMIDGE J. P., The probable dual constitution of insulin. <i>Lanc.</i> , 1924, - II, - 91.	291, 415.
239	CAMMIDGE J. P., <i>The insulin treatment of diabetes mellitus</i> , New-York, 1924. William, Wood & Co.	R. G.
240	CAMMIDGE J. P., FORSYTH J. A. C. & HOWARD H. A. H., Some factors controlling the normal sugar content of the blood. <i>B. m. J.</i> , 1921, - II, - 586.	118.
241	CAMMIDGE J. P. & HOWARD H. A. H., Variations in susceptibility to insulin. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 465.	203, 228, 237.
242	CAMMIDGE J. P. & HOWARD H. A. H., New views on diabetes mellitus. <i>B. m. J.</i> , 1923, - II, - 446 & <i>Oxford medical publications</i> . London, 1924 (Frowde, Hodder & Stogler).	R. G.
243	CAMPBELL W. R., Ketosis, acidosis and coma treated by insulin. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 605.	329, 335.
244	CAMPBELL A. & DUDLEY H. W., The effect of insulin on the oxygen and carbon dioxide tensions in air between the skin and the muscles. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 58, - 348.	272, 294, 301, 408
245	CANNON N. B., MAC IVER M. A., & BLISS S. W., Studies on the conditions of activity in endocrine glands. A sympathetic and adrenal mechanism for mobilising sugar in hypoglycemia. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 46.	302, 303, 449.
246	CANTANI A., <i>Il diabete</i> . Naples, 1875. <i>Le diabète et son traitement diététique</i> (traduction Charvet), Paris, 1876.	9, 43, 65.
247	CAPPARELLI A., Ueber die Funktion des Pankreas. <i>Biol. C.</i> , 1892, - 606.	29, 32, 114.

248	CAPPARELLI A., Zur Frage der experimentellen Pankreasdiabetes. <i>Biol. C.</i> , 1893, - 493.	29, 114.
249	CAPPARELLI A., Sur le diabète pancréatique expérimental. <i>A. i. B.</i> , 1894, - 21, - 398.	29.
250	CARLSON A. J. & DRENNAN F. M., The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the foetus to the blood of the mother. <i>A. J. P.</i> , 1911, - 28, - 391.	104, 378.
251	CARLSON A. J. & GINSBURG H., The influence of blood transfusion on the hyperglycemia and glycosuria of pancreatic diabetes in the dog. <i>A. J. P.</i> , 1915, - 36, - 280.	101, 102.
252	CARNOT P., Pathogénie des pancréatites hémorragiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1898, - 50, - 196.	37.
253	CARNOT P., Pathogénie des scléroses pancréatiques. <i>Ibid.</i> , - 240.	37.
254	CAVAZZANI E. & A., <i>Le funzioni del pancreas ed i loro rapporti colla patogenesi del diabete</i> . Venise, 1893.	67.
255	CAWLEY, Un cas singulier de diabète. <i>London med. Journ</i> , 1788, - 9, - 286.	5, 6.
256	DE CÉRENVILLE, Observations sur les effets de l'ingestion de substance pancréatique dans le diabète. <i>Revue méd. de la Suisse romande</i> , 1895, - 12, - 660.	112.
257	CHABANIER H., Glycémie et acétonurie. <i>C. r. S. B.</i> , 1919, - 82, - 1108.	315.
258	CHABANIER H., Un critère expérimental du diabète: la glycémie critique. <i>Ibid.</i> , - 1121,	315, 352.
259	CHABANIER H. & LEBERT M., Des variations comparées de la glycémie et de la consommation du glucose chez les sujets normaux et chez les diabétiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1920, - 83, - 459.	315.
260	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., De la cure d'extrait alcoolique de pancréas (insuline) chez les diabétiques. <i>B. A. M.</i> , 1923, - 89, - 391.	330, 344.
261	CHABANIER H., LOBO-ONE L C. & LEBERT M., Titrage et toxicité de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline). <i>Ibid.</i> , - 539.	208, 243.
262	CHABANIER H., LOBO-ONELL & LEBERT M., Étude expérimentale et clinique d'un extrait alcoolique de pancréas (insuline) en vue de son application au traitement du diabète humain. Les « cures d'insuline ». <i>Bull. Méd.</i> , 1923, - 21, - 579.	156, 158, 172, 297, 308, 311, 313, 331, 334, 340, 341, 343, 344, 350, 351, 374
263	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Action de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) sur la glycémie critique. <i>B. s. Ch. B.</i> , 1923, - 5, - 389.	156, 172, 180, 315.
264	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Du traitement du diabète et des états acidotiques par l'extrait alcoolique de pancréas (insuline). <i>B. S. m. H.</i> , 1923, - 47, - 949.	313, 335.

265	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Présentation de trois diabétiques traités par l'extrait alcoolique de pancréas (insuline). De la persistance des effets de la cure d'insuline et du traitement de fond du diabète par cette médication. <i>B. S. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1496.	351.
266	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Action de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) sur la glycémie critique. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 480.	315.
267	CHABANIER H., LOBO-ONELL C., & LEBERT M., Des indications fournies par l'étude de 70 cas de diabète sucré traités par l'extrait alcoolique de pancréas (insuline). <i>Journ. Méd. français</i> , 1923, - 12, - 373.	R. G.
268	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Indications et posologie de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline). <i>Journ. des Praticiens</i> , 1923, - 37, - 593.	R. G.
269	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., De la mise en pratique du traitement du diabète par l'insuline. <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 33.	337, 341, 343.
270	CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., De l'organisation de la cure d'insuline. <i>Ibid.</i> , - 353.	351.
271	CHABANIER H., LOBO-ONELL C., LEBERT M. & GROVE E., Essai sur la physiopathologie de l'acidose. Action de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) sur les états acidotiques (précoma et coma diabétiques). <i>Bull. Méd.</i> , 1923, - 37, - 799, 834 & 862.	315, 335.
272	CHABANIER H., LOBO-ONELL C., LEBERT M. & GROVE E., Étude de 57 cas de diabète sucré traités par l'extrait alcoolique de pancréas. <i>XVII^e C. f. M. Bordeaux</i> , 1923, - 304.	R. G.
273	CHABROL M., Comment diriger une cure d'insuline. <i>Journ. Méd. français</i> , 1923, - 12, - 397.	R. G.
274	CHAMBERON M., Contribution à l'étude de l'action physiologique de l'insuline. <i>T. M. Lyon</i> , 1924.	287, 297, 312, 388, 392.
275	CHAUFFARD A., BRODIN E. & YOVANOVITCH R., Traitement du xanthome diabétique par l'insuline. <i>B. S. m. H.</i> , 1924, - 48, - 1573.	268, 333.
276	CHAUVEAU A., Nouvelles recherches sur la question glycogénique. <i>C. R.</i> , 1856, - 42, - 1008.	285, 386.
277	CHAUVEAU A. & KAUFMANN M., Sur la pathogénie du diabète : rôle de la dépense et de la production de la glycose dans les déviations de la fonction glycémique. <i>C. R.</i> , 1893, - 116, - 226.	42, 69, 389.
278	CHAUVEAU A. & KAUFMANN M., Le pancréas et les centres nerveux régulateurs de la fonction glycémique. <i>C. R.</i> , 1893, - 116, - 463 & <i>C. r. S. B.</i> (mémoires), 1893, - 45, - 17.	69, 396.
279	CHEADLE F. M., Studies on insulin. Preparation and standardization of insulin. <i>Austr. J. exp. Biol. med. Sc.</i> , 1924, - 1, - 121.	248.

280	CHEADLE F. M., The effect of H-ion concentration on the activity of insulin subjected to high temperature. <i>Ibid.</i> , - 129.	190.
281	CHEINISSE L., La technique du traitement du diabète par l'insuline. <i>P. M.</i> , 1923, - II, - 995.	208.
282	CHEINISSE L., La tuberculose est-elle une contre-indication à l'emploi de l'insuline ? <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 126.	334.
283	CHEINISSE L., Sur quelques indications de l'insuline en dehors du diabète. <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 391.	354.
284	CITRON J., Experimentelle Beitrage zur Insulinwirkung. <i>M. K.</i> , 1924, - 1364.	296, 301.
285	CLARK A. H., The interrelation of the surviving heart and pancreas of the dog in sugar metabolism. <i>J. e. M.</i> , 1916, - 24, - 620 & 1917. - 26, - 721.	106, 284, 322, 372, 389, 391, 420, 435.
286	CLARK A. H., The interrelation of parathyroïde, suprarenals and pancreas. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 58, - 294.	455.
287	CLAUDE H. & GOUGEROT H., Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. <i>J. P. P.</i> , 1908, - 10, - 468 et 505.	441.
288	DE CLOEDT J. & VAN CANNEYT J., Influence de l'insuline sur la respiration des tissus isolés. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 92.	324.
289	CLOUGH H. D., ALLEN R. S. & MURLIN J. R., Comparison of perfusates with extracts of pancreas with special reference to insulin. XI ^e <i>C. i. P.</i> (Edimbourg), 1923.	109.
290	CLOUGH H. D., ALLEN R. S. & MURLIN J. R., Aqueous extracts of pancreas. The yield of crude insulin by perfusion, percolation and simple extraction. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 140 (Proc.) & <i>ibid.</i> , - 213.	107, 109, 156, 159, 166.
291	CLOUGH H. D., ALLEN R. S. & ROOT C. W., A study of the rabbit as a test animal for determining the potency of insulin preparations. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 66, - 461.	202, 203, 204, 205, 207, 208.
292	CLOUGH H. D. & MURLIN J. R., Relative amounts of insulin obtained by extraction and by perfusion of the pancreas. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 417.	109.
293	CLOUGH H. D., STOKES A. M., GIBBS C. B. F., STONE N. C. & MURLIN J. R., The influence of pancreatic upon perfusate the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1922, - 20, - 66.	108.
294	CLOUGH H. D., STOKES A. M., GIBBS C. B. F., STONE N. C. & MURLIN J. R., The influence of pancreatic perfusates on the blood sugar, D/N ratio and respiratory quotient of depancreatized animals. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 55, - xxx (Proc.).	108, 163.
295	COLLAZO J. A. & DOBREFF M., Insulinwirkung auf die Absonderung der Verdauungssäfte. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1226.	303, 304.
296	COLLAZO J. A. & DOBREFF M., Insulinwirkung auf die Sekretion des Magensaftes. <i>B. Z.</i> , 1924, - 154, - 349.	304.

297	COLLAZO J. A. & DOBREFF M., Die Beeinflussung der äusseren Sekretion des Pankreas durch Insulin nebst einer Bemerkung über die Wirkung desselben auf die Harnausscheidung. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 71, - 1678.	305.
298	COLLAZO J. A. & HÄNDEL M., Experimentelle Beiträge zur Insulinfrage. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1546.	223, 225, 246, 268, 269, 272, 295, 299, 301, 303, 413.
299	COLLAZO J. A., HÄNDEL M. & RUBINO P., Experimentelle Beiträge zur Insulinfrage. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 747.	278, 282, 326, 399, 401, 427.
300	COLLAZO J. A., HÄNDEL M. & RUBINO P., Ueber den Wirkungsmechanismus des Insulins. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 323.	278, 282, 326, 401, 427, 429.
301	COLLAZO J. A. & SUPNIEWSKI J., Ueber den Einfluss des Insulins und einiger anderer Stoffe auf den Milchsäurestoffwechsel. Versuche über die Blutmilchsäure und den Blutzucker bei Kaninchen. <i>B. Z.</i> , 1924, - 154, - 423.	242, 267, 270, 427.
302	COLLIP J. B., Delayed manifestation of the physiological effects of insulin following the administration of certain pancreatic extracts. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 391.	152, 223.
303	COLLIP J. B., The occurrence of ketone bodies in the urine of normal rabbits in a condition of hypoglycemia following the administration of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 55, - xxxviii (Proc.).	234, 275, 315.
304	COLLIP J. B., The demonstration of an insulin-like substance in the tissues of the clam (<i>Mya arenaria</i>). <i>Ibid.</i> , - xxxix (Proc.).	152, 223, 361.
305	COLLIP J. B., The original method as used for the isolation of insulin in semi-pure form for the treatment of the first clinical cases. <i>Ibid.</i> , - xl (Proc.).	138, 157, 164, 167, 171, 177.
306	COLLIP J. B., Glycokinin, new hormon in plant tissue. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 56, - 513.	152, 153, 361.
307	COLLIP J. B., Glycokinin. Second note. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 57, - 65.	152, 153, 161, 223, 251.
308	COLLIP J. B., An apparent synthesis in the normal animal of a hypoglycemia-producing principle. An animal passage of the principle. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 163.	252.
309	COLLIP J. B., The demonstration of a hormone in plant tissue to be known as « glycokinin ». <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 321.	152, 361.
310	COLLIP J. B., The effect of insulin on the oxygen consumption of certain marine fish and invertebrates. <i>A. J. P.</i> , 1925, - 72, - 181 (Proc.).	251, 294.
311	COLWELL A. R., Insulin and phloridzin glycosuria. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 61, - 288.	298.
312	COMESATTI G., Pankreas Extrakt und Adrenalin. <i>A. P. P.</i> , 1909, - 60, - 243.	446.

313	CONHEIM O., Die Kohlenhydratverbrennung in die Muskel und ihre Beeinflussung durch das Pankreas. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1903, - 39, - 336.	124, 393.
314	CONHEIM O., Ueber Kohlenhydratverbrennung. Die aktivierende Substanz des Pankreas. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1904, - 42, - 401.	124, 133, 393, 436.
315	CONHEIM O., Ueber Kohlenhydratverbrennung. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1905, - 43, - 547.	124.
316	CONHEIM O., Ueber Glykolyse. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1906, - 47, - 253.	30, 124, 393.
317	COPP E. F. F. & BARCLAY A. G., The restoration of hydropically degenerated cells of the pancreatic islands in dogs under insulin treatment. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 4, - 445.	318.
318	CORI C. E., The influence of insulin on phloridzin poisoning. <i>J. ph. ex. Th.</i> , 1924, - 23, - 99.	257, 298.
319	CORI C. E., The influence of insulin on the liver glycogen of animals poisoned with phloridzin. <i>Pr. S. ex. biol. Med.</i> , 1924, - 21, - 417.	282, 298.
320	CORI C. E., The influence of insulin on the liver glycogen and free liver sugar of starving animals. <i>Ibid.</i> , - 419.	278, 281, 401.
321	CORI C. F. & CORI G. T., Insulin and tissue sugar. <i>J. ph. ex. Th.</i> , 1925, - 24, - 465.	244, 278, 281, 282, 297.
322	CORI C. F., CORI C. T. & GOLZ H. L., Comparative study of the blood sugar concentration in the liver vein, the leg artery and the leg vein during insulin action. <i>J. ph. ex. Th.</i> , 1923, - 22, - 355.	230, 278, 281, 285, 376, 386, 391, 399, 416.
323	CORI C. F., CORI G. T. & PUCHER G. W., The free sugar content of the liver and its relation to glycogen synthesis and glycogenolysis. <i>J. ph. ex. Th.</i> , 1923, - 21, - 377.	278, 281, 376, 401.
324	CORI C. F., PUCHER G. W. & BOWEN B. D., Comparative study of the blood sugar concentration in the arterial and venous blood of diabetic patient during insulin action. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 21, - 122.	281, 285, 399.
325	DE CORRAL J. H., Die Abhängigkeit der inneren Sekretion des Pankreas vom Nervensystem. <i>Z. B.</i> , 1918, - 68, - 395.	365.
326	COSTE F., Effets physiologiques de l'extirpation du foie. <i>P. M.</i> , 1923, - II, - 1039.	379.
327	COUNCIL OF PHARMACY AND CHEMISTRY OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION FOR ADMISSION TO NEW AND NO OFFICIAL REMEDIES, Insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1617.	141, 157, 162, 168, 170, 182, 204, 207.
328	COUNCIL (<i>id.</i>), Iletin (Insulin-Lilly), <i>Ibid.</i> , 1851.	157, 164, 170, 171, 205, 211, 213.
329	COUNCIL (MEDICAL RESEARCH), Insulin and the treatment of diabetes. Some clinical results. <i>Lanc.</i> , 1923, - I, - 905.	R. G.
330	COWIE D. M. & PARSONS J. P., The use of insulin in diabetes. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1641.	331, 333, 351.

331	COWIE D. M. & PARSONS J. P., Use of insulin in the treatment of diabetes in children. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 329.	332.
332	COWIE D. M., PARSONS J. P. & RAPHAEL T., Insulin and mental depression. <i>Arch. of Neurol. & Psychiatry</i> , 1924, - 12, - 522.	357.
333	CRAMER W., On the glycogenic function of the liver and its endocrin control, <i>B. J. e. P.</i> , 1924, - 5, - 128.	296, 381, 402.
334	CREFELD S. (VAN), The influence of alcoholic pancreatic extracts (insulin) on the tolerance of the kidney for glucose. <i>XI^e C. i. P.</i> (Edimbourg), 1923.	297.
335	CREFELD S. (VAN), Sur la physiologie de l'insuline. <i>N. T. G.</i> , 1923, - 67, - 1218.	R. G.
336	CREFELD S. (VAN), Some experiments and remarks on the possible transformation of d-glucose in the intestine and on the nature of blood sugar. <i>B. J.</i> , 1924, - 17, - 860.	322, 420, 424.
337	CREFELD S. (VAN) & VAN DAM E., Influence de l'extrait alcoolique de pancréas (insuline) sur la façon dont le rein se comporte vis-à-vis du glucose. <i>N. T. G.</i> , 1923, - 67, - 1498.	297.
338	CROFTON W. M., Pancreatic secretion in the treatment of diabetes. <i>Lanc.</i> , 1909, - I, - 607.	123, 134.
339	CROFTON W. M., A new pancreatic extract for the treatment of diabetes. <i>Dublin Journ. of med. Science</i> , 1910, - 129, - 332.	124.
340	CRUICKSHANK E. W. H. & PATTERSON S. W., The sugar consumption in the surviving normal and diabetic heart. <i>J. o. P.</i> , 1913, - 47, - 381.	284, 388, 395.
341	CRUTO A., Sulla costituzione chimica dell' insulina. <i>Rend. d. Real. Ac. d. Lincei</i> , 1924, - 33, - II, - 42.	194.
342	CULLEN G. E. & JONAS L., The effect of insulin treatment on the hydrogen ion concentration and alkali reserve of the blood in diabetic acidosis. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 57, - 541.	309.
343	CURTIS F. & GELLÉ E., De la sclérose amorphe dissociante et de la fréquence des formes de transition des îlots de Langerhans dans certaines lésions du pancréas diabétique. <i>C. r. S. B.</i> , 1905, - 57, - 942.	91.
344	CURTIS F. & GELLÉ E., Histogénèse de la sclérose amorphe dissociante du pancréas. <i>C. r. S. B., Ibid.</i> , - 943.	91.
345	CURTIS F. & GELLÉ E., De l'importance des formes de transition acino-insulaires ou insulo-aciniques dans l'interprétation des lésions du pancréas diabétique. <i>Ibid.</i> , - 966.	91.
346	CZEPAT K. & WEISS St., Ueber den kardiovasculären Antagonismus von Insulin und Adrenalin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 1497.	302.
347	DALE H. H., The islets of Langerhans of the pancreas. <i>P. R. S.</i> , 1904, - 73, - 84.	81, 85.
348	DALE H. H., Physiology of insulin. <i>Lanc.</i> , 1923, - I, - 989.	350, 411.

349	DAVIES H. W., LAMBIE C. G., LYON D. M., MEAKINS J. & ROBSON W., The influence of insulin upon acidosis and lipaemia in diabetes. <i>B. m. J.</i> , 1923, - I, - 847.	268, 309.
350	DELATOÛR B. J., A research on blood sugar in depancreatized dogs. <i>A. i. M.</i> , 1920, - 25, - 405.	53, 445.
351	DELEZENNE C., HALLION L. & LEDEBT S., Sur quelques données expérimentales relatives à l'insuline et sur leur signification. <i>B. A. M.</i> , 1923, - 90, - 236.	149, 203, 223, 228, 234, 235, 246, 353.
352	DELEZENNE C., HALLION L. & LEDEBT S., Les données physiologiques relatives à l'insuline et leur signification. <i>P. M.</i> , 1923, - II, - 981.	R. G.
353	DENIS W. & GILES U., On glycolysis in diabetic and non diabetic blood. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 56, - 739.	383.
354	DEPISCH F., HÖGLER F. & ÜBERRACK K., Vergleichende Untersuchungen verschiedener Insulinpräparate. Ein Beitrag zur Frage der Auswertung des Insulins. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 619.	205, 209.
355	DEPISCH F., HÖGLER F. & ÜBERRACK K., Weitere Beitrag zur Frage der Auswertung des Insulins. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 1604.	209, 211, 212, 224, 235, 236, 237.
356	DESBOUIS G., Insuffisance glycolytique. Insuffisance pancréatique. <i>T. M.</i> , Paris, 1914.	118.
357	DESGREZ A., BIERPY H. & RATHERY F., Insuline, Lévéulose. Traitement diététique du diabète. <i>B. A. M.</i> , 1923, - 89, - 424.	57, 330, 343.
358	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., L'emploi de l'insuline chez les diabétiques. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1693.	339.
359	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Action de l'insuline sur la glycémie et sur l'acidose. <i>C. R.</i> , 1923, - 176, - 1833.	212, 243, 309, 335, 337.
360	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Utilité de la vitamine B et du lévulose dans la cure par l'insuline. <i>C. R.</i> , 1923, - 177, - 795.	57, 343, 434.
361	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Sur quelques modalités d'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 473.	230, 235, 243, 246.
362	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Recherches sur l'insuline. <i>Paris-Médical</i> , 1923, - 201.	200, 228, 230, 235, 243, 246.
363	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Sur un mode de titration de l'insuline. <i>B. A. M.</i> , 1924, - 91, - 407.	210, 228.
364	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Les corps gras dans la ration du diabétique. <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 1771.	309, 335, 337, 343.
365	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Titrage et posologie de l'insuline. <i>Paris-Médical</i> , 1924, - 423.	200, 205, 210.
366	DESGREZ A., BIERRY H. & RATHERY F., Régimes équilibrés et corps gras dans la ration des diabétiques. <i>P. M.</i> , 1924, - II, - 869.	335, 337, 343.

367	DIAMARE V., Del valore anatomico e morfologico delle isole di Langerhans. <i>Anatom. Anzeiger</i> , 1899, - 16, - 481.	80.
368	DIAMARE V., Studii comparativi sulle isole di Langerhans. <i>I. M.</i> , 1899, - 16, - 178.	79, 80.
369	DIAMARE V., Studii comparativi sulle isole di Langerhans. <i>I. M.</i> , 1905, - 22, - 129.	80, 86, 88.
370	DIAMARE V., Sulla funzione endocrina del pancreas e sugli elementi che la disimpegnano. <i>A. d. F.</i> , 1908, - 5, - 253.	80, 85.
371	DIAMARE V., Documenti per la storia della teoria insulare del diabete e sui precedenti dell' « insulina ». <i>A. d. F.</i> , 1924, - 22, - 141.	79, 80.
372	DIAMARE V. & KULIABKO A., Zur Frage nach der physiologischen Bedeutung des Langerhansschen Inseln im Pankreas. <i>C. P.</i> , 1904, - 18, - 432.	79.
373	DIXON B. R., EADIE G. S., MACLEOD J. J. R. & PEMBER F. R., The effect of insulin on the respiratory exchange of normal animals. <i>Q. J. ph.</i> , 1924, - 14, - 123 & <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 145 (Proc.).	288, 295, 405. 409.
374	DOBREF M., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Insulins auf die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Ueber den Einfluss des Insulins auf die Gallenabsonderungsfähigkeit. <i>B. Z.</i> , 1924, - 154, - 364.	305.
375	DODDS E. G. & DICKENS F., Some observations on the properties and preparation of insulin with special reference to the picrate-acetone method of separation. <i>B. J. e. P.</i> , 1924, - 2, - 115.	151, 160, 174, 189.
376	DODDS E. G. & DICKENS F., A simple method for the preparation of insulin by aqueous extraction. A preliminary communication. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 330.	160, 165, 170, 173.
377	DOISY E. A., SOMOGYI M. & SHAFFER P. A., Some properties of an active constituent of the pancreas. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 55, - xxxi (Proc.).	157, 163, 165, 172, 182, 184, 187, 190, 194, 196.
378	DOISY E. A. & WEBER C. J., Further purification of insulin and an analysis of the product. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxxiv (Proc.).	167, 193, 194, 195.
379	DE DOMINICIS N., Studii sperimentali intorno agli effetti della estirpazione del pancreas negli animali. <i>Giornal. intern. della scienza med.</i> (Napoli), 1889, - 11, - 801.	12, 29.
380	DE DOMINICIS N., Ancora sul diabete pancreatico. Nuove ricerche e considerazioni. <i>Ibid.</i> , 1891, - xiii.	12, 13, 29.
381	DE DOMINICIS N., Noch einmal über Diabetes pancreaticus. <i>M. m. W.</i> , 1891, - 717 & 740.	12, 13, 27, 29, 39, 98, 114.
382	DE DOMINICIS N., Sur la pathogénie du diabète; nouvelles recherches et revue critique des hypothèses émises à ce propos. <i>A. m. e.</i> , 1893, - 469.	12, 29.

383	DOYON M. & GAUTIER Cl., Action de l'adrénaline sur le glycogène du foie. Influence de l'atropine. <i>C. r. S. B.</i> , 1908, - 64, - 866.	443.
384	DOYON M., MORELL & KAREFF N., Action de l'adrénaline sur le glycogène. <i>C. r. S. B.</i> , 1904, - 56, - 66.	443.
385	DOYON M., MORELL & KAREFF N., Action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique et le sucre du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1905, - 57, - 202.	40, 444.
386	DOYON M., MORELL & KAREFF N., Action de l'adrénaline sur le glycogène du foie. <i>J. P. P.</i> , 1906, - 7, - 998.	40, 444.
387	DRABKIN D. L. & EDWARDS D. J., The production of anhydremia with insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 70, - 273.	272.
388	DRABKIN D. L., PAGE I. & EDWARDS D. J., Blood concentration in insulin hypoglycemia. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 309.	272.
389	DRENNAN F. M., The presence of the internal secretion of the pancreas in the blood. <i>A. J. P.</i> , 1911, - 28, - 396.	102.
390	DUBIN H. & CORBITT H. B., On the nature of the action of vegetable extracts on the blood sugar of normal rabbits. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 4, - 89 & <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 21, - 16.	153.
391	DUCCESCHI V., Insulina e glicolisi. <i>Boll. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 35, - 215 & <i>A. i. B.</i> , 1924, - 74, - 103.	319, 320, 323, 439.
392	DUCCESCHI V., Sul meccanismo della ipoglicemia da insulina. <i>Boll. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 36, - 331.	392.
393	DUCHENEAU L., Action de l'insuline sur les lapins éthyroïdés. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 248.	453, 454.
394	DUCUING J., ROUZAUD J. J. & SOULA C., Troubles cholestériques et diabète. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 1263.	45.
395	DUDLEY H. W., The purification of insulin and some of its properties. <i>B. J.</i> , 1923, - 17, - 376.	157, 164, 168, 177, 179, 181, 182, 185, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195.
396	DUDLEY H. W., Insulin from the cod-fish. The direct application of picric acid to the islet tissue. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 665.	149, 160.
397	DUDLEY H. W., LAIDLAW P. P., TREVAN C. W. & BOOCK E. M., The effect of insulin on the respiratory exchange. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - XLVII (Proc.).	290.
398	DUDLEY H. W. & MARRIAN G. F., The effect of insulin on the glycogen in the tissues of normal animals. <i>B. J.</i> , 1923, - 17, - 435.	276, 278, 399, 401, 406.
399	DUDLEY H. W. & STARLING W. W., Improvements in the preparation of insulin. Alkaline extraction of pancreas. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 147.	155, 158, 169.

400	DUSSER DE BARENNE J. G. & BURGER H., Contribution à l'étude de l'action de l'insuline. <i>Verslagen d. Afdeeling Natuurkunde</i> , 1924, - 27, - 382 & 33, - 273.	291.
401	EADIE G. S., The variations of the blood sugar of the rabbit throughout the day and the effect of the subcutaneous injection of glucose. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 513.	203.
402	EADIE G. S., The behaviour of the blood sugar under the action of insulin and other agents. <i>B. m. J.</i> , 1923, - 11, - 60.	322, 423.
403	EADIE G. S. & MACLEOD J. J. R., The physiological assay of insulin based on its effect on the hyperglycemia following glucose injections and epinephrin. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 64, - 285.	253, 255.
404	EADIE G. S., MACLEOD J. J. R. & NOBLE E. C., Insulin and glycolysis. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 65, - 462.	321, 385, 393.
405	EDWARDS D. J. & PAGE I., Observations on the circulation during hypoglycemia from large doses of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 177.	300, 301, 302.
406	EDWARDS D. J., PAGE I. & BROWN R. K., Some cardio-vascular changes accompanying insulin hypoglycemia. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 170.	300.
407	EGE R. & HENRIQUES O. M., Recherches comparatives sur la teneur en glucose du sang artériel et du sang veineux venant des muscles. <i>C. r. S. B.</i> , 1921, - 85, - 610.	230, 285, 386.
408	EHRENFEST H., Carbohydrate metabolism during pregnancy and value of insulin to obstetricians. <i>Am. J. of Obst. & Gynec.</i> , 1924, - 8, - 685.	333.
409	EHRMANN R. & JACOBY A., Hämorrhagien, besonders in Lungen und Gehirn, nach Insulinbehandlung. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 138.	302.
410	EISLER M. & PORTHEIM L., Ueber insulinartige Stoffe aus Bohnen und deren Wirkung auf den Kohlehydrat Stoffwechsel. <i>B. Z.</i> , 1924, - 148, - 566.	153.
411	ELIAS H., LOW A., POPESCU INOTESTI C. & RADOSLAW C. ST., Ueber die Wirkung des Phosphorsäureions auf den Kohlehydratstoffwechsel. <i>B. Z.</i> , 1923, - 138, - 279, - 284, - 294 & 299.	428.
412	ELLIS M. M., Growth and metabolic changes in maize seedlings treated with insulin or glykokinin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 119.	319.
413	ELLIS M. M. & EYSTER W. H., Some effects of insulin and glykokinin on maize seedlings. <i>Science (N. Y.)</i> , 1923, - 58, - 541.	318.
414	ELSCHNIG A., Cataracta diabetica und Insulinbehandlung, <i>M. K.</i> , 1924, - 7.	333.
415	EMBDEN G. & ISAAC S., Ueber die Bildung von Milchsäure und Acetessigsäure in der diabetischen Leber. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1917, - 99, - 297.	427, 430.

416	EMBDEN G. & SALOMON H., Ueber Alanin Fütterungen am pankreaslosen Hunde. <i>H. B.</i> , 1904, - 5, - 507.	56, 61.
417	EMBDEN G. & SALOMON H., Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. <i>H. B.</i> , 1905, - 6, - 63.	56, 61.
418	EMMONS R. V. B., A case of insulin poisoning. <i>Lanc.</i> , 1924, - II, - 1260.	347.
419	ENSELME J., Recherches au sujet de l'action exercée par l'insuline sur les différents hydrates de carbone. <i>T. M.</i> , Lyon (Bosc & Riou), 1923-1924.	320, 419, 423, 429, 438.
420	EPPINGER H., FALTA W. & RÜDINGER C., Ueber den Antagonismus sympathischer und autonomer Nerven in der inneren Sekretion. <i>W. k. W.</i> , 1908, - 752.	441, 443, 445, 451.
421	EPPINGER H., FALTA W. & RÜDINGER C., Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. <i>Z. k. M.</i> , 1908, - 66, - I & 1909, - 67, - 380.	40, 443, 445, 451, 452.
422	EPSTEIN A. A., The action of pepsin on insulin. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 22, - 9.	192.
423	EPSTEIN A. A. & BAEHR G., Studies in experimental diabetes after pancreatectomy. <i>J. B. Ch.</i> , 1916, - 24, - 1.	45, 46.
424	EPSTEIN A. A., ROSENTHAL N., MAECHLING E. H. & DE BECK V., Studies on the relation of the external to the internal secretion of the pancreas. Biochemical study on the nature of the action of trypsin on insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 70, - 225.	192.
425	ERKLENTZ W., Ueber die Behandlung des Diabetes und Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1073.	R. G.
426	FABER K., Expériences avec l'insuline. <i>A. m. S.</i> , 1924, - 61, - 132.	312, 348, 392.
427	FABRE R., L'insuline. <i>J. Ph. Ch.</i> , 1923, - 28, - 348.	R. G.
428	FALTA W., Ueber die Behandlung mit Insulin. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 809.	R. G.
429	FALTA W., Ueber einen Insulinrefraktären Fall von Diabetes mellitus. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1315.	353.
430	FALTA W., Ueber die Bedeutung des Insulins für Klinik und Behandlung der Zuckerkrankheit. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1385.	340, 351.
431	FALTA W., DEPISCH F. & HÖGLER F., Kombinierte Insulin-Diätbehandlung des Diabetes. <i>Wiener Archiv für inn. Mediz.</i> , 1924, - 8, - I.	343.
432	FALTA W., GROTE F. & STAEHELIN R., Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch am pankreaslosen Hunden. <i>H. B.</i> , 1907, - 10, - 199.	46, 47, 53, 61, 62.
433	FALTA W. & PRIESTLEY J. G., Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. <i>B. k. W.</i> , 1911, - 48, - 2102.	443.

434	FALTA W. & WHITNEY J. L., Zur Kenntnis des Eiweiss und mineral Stoffwechsels pankreasdiabetischer Hunde. <i>H. B.</i> , 1908, - 11, - 224.	41, 59.
435	FENGER F. & WILSON R. S., The amount of available insulin in the pancreas of domestic animals. <i>J. B. Ch</i> , 1924, - 59, - 83.	148, 165, 168, 170, 188, 196.
436	FEYERTAG H., Ueber den Grundumsatz bei Diabetes mellitus. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 823.	311, 312.
437	FEYERTAG H., Ueber den Grundumsatz beim Diabetes mellitus und seine Beeinflussung durch Insulin. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 17.	311, 312.
438	FINKLER, Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus, V, 10 ^e C. M. (Wiesbaden), 1886, - 172.	12.
439	FISCHER B., Ueber Insulinbehandlung des Diabetes mellitus. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 71.	R. G.
440	FISHER D. & SNELL M. W., The insulin treatment of pre-operative and post-operative non diabetic acidosis. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 699.	354, 355.
441	FISHER D. & SNELL M. W., Treatment of shock with glucose infusions and insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1906.	354.
442	FISHER N. F., Preparation of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 67, - 57.	148, 163, 180.
443	FISHER N. F., Préparation of insulin. Its absorption from the intestine, vagina and scrotal sac. <i>Ibid.</i> , - 65.	217, 219, 220.
444	FISHER N. F., Purification and administration of insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 920.	163, 215, 217, 219, 220.
445	FISHER N. F., Attempts to maintain the life of totally pancreatectomized dogs indefinitely by insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 67, 634 (Proc.) & 68, - 140.	317.
446	FISHER N. F., Regeneration of the pancreas from the pancreatic duct. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 502.	87, 317.
447	FISHER N. F. & MAC KINLEY E. B., Presence of insulin-like substances in oranges, grape-fruit and lemons. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 248.	153.
448	FISHER N. F. & NOBLE B. E., Excretion of insulin by kidneys. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 67, - 72.	150.
449	FISCHLER F., Insulintherapie, « hypoglykämische Reaktion » und « glykoprive Intoxication ». <i>M. m. W.</i> , 1923, - 70, - 1407.	242.
450	FITZ R. & MURPHY W. P., Insulin as an investement for the patient with diabetes mellitus. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 435.	331.
451	FITZ R., MURPHY W. P. & GRANT S. B., The effects of insulin on the metabolism of diabetes. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 749.	311, 313, 316, 329.

452	FLEISCH A., Eine Theorie des Diabetes und der Insulinwirkung. <i>S. m. W.</i> , 1924, - 5, - 1117.	433.
453	FLETCHER A. A. & CAMPBELL W. R., The blood sugar following insulin administration and the symptom complex: hypoglycemia. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 637.	245, 260, 329.
454	FONSECA F., Ueber den Einfluss des Insulins auf die Lipämie beim Diabetes sowie über deren Beziehungen zu Azidosis und Glykämie. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 362.	45, 268, 309.
455	FORMIGUERA C. R., Influence de l'insuline sur les troubles de la fonction menstruelle dans un cas de diabète grave. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 826.	305.
456	FORREST W. D., The effect of parathyroid on the blood sugar curve after insulin. <i>B. m. J.</i> , 1923, - II, - 916.	455.
457	FORSCHBACH J., Parabiose und Pankreasdiabetes. <i>D. m. W.</i> , 1908, - 21, - 910.	68, 97.
458	FORSCHBACH J., Zur Pathogenese des Pankreasdiabetes. <i>A. P. P.</i> , 1909, - 60, - 131.	68, 97,
459	FORSCHBACH J., Behandlung des Diabetes mellitus mit Zuelzers Pankreashormon. <i>D. m. W.</i> , 1909, - 47, - 2053.	126, 133.
460	FORSCHBACH J. & SCHÄFFER H., Untersuchungen über die Kohlehydratverwertung des normalen und diabetischen Muskels. <i>A. P. P.</i> , 1918, - 82, - 344.	387.
461	FORSCHBACH J. & SEVERIN, Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. <i>A. P. P.</i> , 1914, - 75, - 168.	456.
462	FOSTER N. B., The treatment of diabetic coma with insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1801 & <i>A. J. m. s.</i> , 1923, - 166, - 699.	335.
463	FOSTER N. B. & WOODROO W. C. E., The relation between the pancreas and the carbohydrate metabolism of muscle. The effect of extracts from the gland on lactic acid production in vitro. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 562.	326, 428.
464	FRANK E. & ISAAC C., Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. <i>A. P. P.</i> , 1910, - 64, - 293.	378, 397, 443, 445.
465	FRANK E., NOTHMANN M. & WAGNER A., Extra-hepatische Wirkung des Insulins beim Zuckerverbrauch. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 581.	230, 286, 386, 391.
466	FRANK E., NOTHMANN M. & WAGNER A., Extra-hepatische Wirkung des Insulins am Pankreasdiabetischen Hunde. <i>Ibid.</i> , 1404.	230, 286, 312, 391, 392.
467	FRASER D. F., White mice and the assay of insulin. <i>J. lab. cl. med.</i> , 1923, - 8, - 425.	247.
468	FREUND D. F., Zur Wirkungsweise des « Insulins », als Vaskonstriktion der Lebergefäße. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 36, - 528.	282, 301, 402.

469	FREUND D. & POPPER, Leberglykogenbildung bei intravenöser Zuckeringektion. <i>B. Z.</i> , 1912, - 41, - 56.	400.
470	FRIEDMANN G. A. & GOTTESMANN J., Studies on the relation of the thyroïd to pancreatic diabetes in dogs. <i>J. A. M. A.</i> , 1922, - 79, - 1228.	452.
471	FRISSEL L. F. & HAJEK J., Insulin in the severe forms of diabetes with report of cases. <i>A. i. M.</i> , 1924, - 33, - 230.	R. G.
472	FRÖHLICH A. & POLLAK L., Ueber Zuckermobilisierung in der überlebenden Kaltblüterleber. <i>A. P. P.</i> , 1914, - 77, - 265.	28, 397, 443.
473	FRÖHLICH A. & POLLAK L., Steigerung der Zuckerbildung in der Schildkrötenleber als Folge der Pankreasexstirpation. <i>Ibid.</i> , - 299.	28, 397.
474	FROMENT J., SEDALLIAN P. & CHAMBON M., Coma diabétique traité par l'insuline. <i>Ly. m.</i> , 1924, - 133, - 723.	355.
475	FROUIN A., Ablation des capsules surrénales et diabète pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1908, - 54, - 216.	366, 446.
476	FRUGONI C. & STRADIOTTI G., Intorno alla funzione dell' isole del Langerhans. <i>A. i. B.</i> , 1909, - 51, - 186.	88.
477	FUCHS D. & SCHILL E., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Pankreassaftes auf den Stoffwechsel. <i>B. Z.</i> , 1923, - 140, - 374.	119.
478	FUNK C. & CORBITT H. B., The presence of a blood sugar reducing substance in yeast. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 422.	153.
479	FÜRTH O., Vermag das Insulin die assimilatorische oder dissimilatorische Tätigkeit mit Luftgeschüttelter Hefe zu beeinflussen? <i>B. Z.</i> , 1924, - 150, - 265.	319, 439.
480	FÜRTH O. & SCHWARTZ C., Ueber die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Pankreaspräparate. <i>W. k. W.</i> , 1911, - 4, - 115.	132, 445.
481	GABBE E., Ueber die Wirkung des Insulins auf den respiratorischen Gaswechsel. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 612.	292, 406.
482	GABBE E., Ueber die Entstehung der Insulin-Krämpfe. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1606.	244, 249, 250.
483	GAGER L. T., Balance between food intake and insulin dosage. <i>Med. Journ. & Record.</i> , 1924, - 120, - 372.	341.
484	GAGLIO G., Sul diabete che segue all' estirpazione del pancreas. <i>Rif. med.</i> , 1891, - 1, - 545.	71.
485	GANASSINI D. & GERBINO L., Sulla natura chimica dell' insulina. <i>Boll. d. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 36, - 99.	195.
486	GARDIN C., Contribution à la recherche d'une sécrétion interne du pancréas, qui serait régulatrice de la combustion du sucre et aurait une action antidiabétique. <i>T. M.</i> , Paris (Jouve), - 1923.	130, 131, 189, 311, 416.

487	GARRELON L. & SANTENOISE B., Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 470.	302, 374.
488	GAUTRELET J. & THOMAS L., L'ablation des surrénales supprime la glycosurie adrénalique, non la glycosurie phloridzique. <i>C. r. S. B.</i> , 1909, - 66, - 798.	443.
489	GEELMUYDEN H., Ueber den intermediären Stoffwechsel beim Diabetes mellitus. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 1677.	405.
490	GEELMUYDEN H., Die Neubildung von Kohlenhydrat im Tierkörper. <i>Erg. der Physiol.</i> , 1923, - 21, - 1, - 274. - Der Pankreasdiabetes (p. 297).	405.
491	GEELMUYDEN H., Physiological effect of insulin. <i>N. M. f. L.</i> , 1923, - 84, - 1078 et 1924, - 85, - 285.	405.
492	GELERA M., Il metabolismo azotato nei diabetici e suo comportamento durante la insulinoterapia. <i>Gaz. osp.</i> , 1924, - 45, - 819.	313, 316.
493	GERMOND, Les mitochondries de la cellule hépatique dans l'hypoglycémie par l'insuline. <i>T. M.</i> , Lausanne, 1924.	381.
494	GEY G. O. & THALHIMER W., Observations on the effects of insulin introduced into the medium of tissue cultures. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 1609.	319.
495	GEYELIN H. R., The use of insulin in juvenile diabetes. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1801.	332.
496	GEYELIN H. R., HARROP G. R., MURRAY M. F. & CORWIN E. F., The use of insulin in juvenile diabetes. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 767.	329.
497	GIBBS C. B. F., CLOUGH H. D., STONE N. & MURLIN J. R., The influence of pancreatic extracts upon the carbohydrate metabolism of depancreatized dogs. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1922, - 20, - 67.	108, 311.
498	GIBBS C. B. F. & MURLIN J. R., Influence on the respiratory metabolism of pancreatic extract administrated by mouth to depancreatized dogs. <i>Ibid.</i> , - 198.	311.
499	GIBBS C. B. F., ROOT E. W. & MURLIN J. R., The glycaetic substance in extracts of pancreas and of other tissues. XI ^e <i>C. i. P.</i> , Edimbourg, 1923.	163, 167.
500	GIBBS C. B. F. & SUTTER C. C., Clinical observations on the use of the antidiabetic substance. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 419.	108.
501	GIGON A., Diabetes und Insulintherapie. <i>S. m. W.</i> , 1923, - 882.	37, 228, 229.
502	GIGON A., Ueber das Insulin. <i>S. m. W.</i> , 1924, - 1126.	309.
503	GIGON A., Zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels und der Insulinwirkung. <i>Z. k. M.</i> , 1924, - 101, - 17.	243, 310.

504	GIGON A. & BRAUCH M., Die Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration im Blute unter verschiedenen Bedingungen. Einfluss des Insulins und anderer Organeextrakte. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 44, - 107.	274.
505	GILBERT A. & BAUDOUIN A., La glycémie expérimentale. <i>C. r. S. B.</i> , 1908, - 65, - 710.	42, 50.
506	GILBERT A. & BAUDOUIN A., Sur la glycémie dans le diabète humain. <i>C. r. S. B.</i> , 1909, - 67, - 458.	42, 50.
507	GILBERT A., BAUDOUIN A. & CHABROL E., Un cas de diabète grave traité par l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 977.	177, 330, 337.
508	GILBERT A. & CARNOT P., <i>Les fonctions hépatiques</i> , Paris (Naud), 1902.	R. G.
509	GINSBERG G., Insulin in a case of acidosis following trauma. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 1517.	354.
510	GIUSTI L. & RIETTI C., Action de l'insuline sur la composition du lait. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 252, et <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 279.	231, 305.
511	GLASER E. & WITTNER L., Ueber die blutzuckerherabsetzende Wirkung von Pflanzenextrakten und oxydasen sowie den Nachweis von Fermenten in Insulin. <i>B. Z.</i> , 1924, - 151, - 279.	153, 323, 435.
512	GLE Y E., Procédé de destruction du pancréas. Troubles consécutifs à cette destruction. <i>C. r. S. B.</i> , 1891, - 43, - 225.	34.
513	GLE Y E., Sur les troubles consécutifs à la destruction du pancréas. <i>C. R.</i> , 1891, - 112, - 752.	34, 96, 369.
514	GLE Y E., Les récentes découvertes sur la physiologie du pancréas. <i>Revue générale des Sciences</i> , 1891, - 2, - 469.	34.
515	GLE Y E., Action d'un liquide extrait du pancréas sur les chiens diabétiques. <i>A. d. P.</i> , 1892, - 4, - 753.	115.
516	GLE Y E., Note sur quelques effets de la destruction lente du pancréas. Importance de la fonction digestive du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1892, - 44, - 841.	34, 48.
517	GLE Y E., A propos du diabète pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1906, - 68, - 715.	40, 42, 135.
518	GLE Y E., Recherches sur la pathogénie du goitre exophtalmique. <i>J. d. P. P.</i> , 1911, - 13, - 928.	454.
519	GLE Y E., <i>Les sécrétions internes</i> , Paris (Baillière), 1914.	15, 16, 93, 436.
520	GLE Y E., Action des extraits de pancréas sclérosé sur des chiens diabétiques (par extirpation du pancréas). <i>C. r. S. B.</i> , 1922, - 87, - 1322.	122, 135.
521	GLE Y E. & CHARRIN, Diabète expérimental et diabète de l'homme. <i>C. r. S. B.</i> , 1893, - 45, - 836.	49.
522	GLE Y E. & THIROLOIX J., Contribution à l'étude du diabète pancréatique. Des effets de la greffe extra-abdominale du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1892, - 44, - 686.	35.

523	GOFFIN J., Traitement de la maladie de Basedow par l'insuline. <i>Scalpel</i> , 1924, - 16, - 498.	355, 454.
524	GONTIER de la ROCHE A., Modifications histologiques du pancréas après exclusion partielle chez le cobaye. <i>T. M.</i> , Lille (Le Bigot), 1903.	84, 85, 91, 121, 122, 135.
525	GONZALES P. & FORMIGUERA C. R., Sur l'action physiologique de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1237.	237.
526	GOTTSCHALK A., Ueber den Wirkungsmechanismus von Glykokinin aus Hefe auf den Stoffumsatz von Leberzellen. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 538.	153, 326, 412.
527	GOTTSCHALK A., Bemerkung zu von Laufbergers Mitteilung: « Versuche über die Insulinwirkung ». <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 44, - 256.	326, 412.
528	GRAFE E., Ueber die praktische und theoretische Bedeutung des Insulins. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1141 et 1177.	R. G.
529	GRAFE E., Die pathologische Physiologie der Gesamtstoff und Kraftwechsel bei der Ernährung der Menschen. <i>E. P.</i> , 1923, - 21, - II, - I. — Der Stoffwechsel beim Pankreasdiabetes der Tiere, p. 319.	R. G.
530	GRAFE E., Die Bedeutung der Insulintherapie des Diabetes für die Ophthalmologie. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1601.	333.
531	GRAFE E., Was wissen wir bis jetzt über den Mechanismus der Insulinwirkung? <i>D. m. W.</i> , 1924, - 489.	196.
532	GRAFE E., Insulin in Ophthalmologie. <i>Ibid.</i> , 1325.	333.
533	GRAHAM G., Insulin in general practice. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 63.	R. G.
534	GRAHAM G., On the present position of insulin therapy. <i>Lanc.</i> , 1924, - 207, - 1265.	R. G.
535	GRAHAM G., A case of diabetes mellitus complicated by pregnancy, treated with insulin. <i>P. R. S.</i> , 1924, - 17, - 102.	333.
536	GRAHAM G. & HARRIS C. F., The treatment of diabetes mellitus with insulin and carbohydrate restriction. <i>Lanc.</i> , 1923, - I, - 1150.	339.
537	GRAY H., Lipoids in 1000 diabetic bloods, with special reference to prognosis. <i>A. J. m. s.</i> , 1924, - 168, - 35.	268.
538	GREENWALD I., GROSS J. & SAMET B., The nature of the sugar in normal urine. The sugar excretion upon various diets and the influence of diet upon glucose tolerance with some remarks on the nature of the action of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 62, - 401.	433.
539	GREVENSTUCK A., On the clinical applications of pancreatic extracts id diabetes. <i>N. T. G.</i> , 1923, - 67, - 665.	R. G.
540	GREVENSTUCK A., LAQUER E. & RIEBENSAHM W., Ueber Insulin. <i>Ibid.</i> , - 1630.	215, 247.

541	GRÜDEL M. & HUBERT G., Ueber zwei mit insulin behandelte Fälle von Diabetes mellitus. <i>M. m. W.</i> , 1923, - 70, - 1314.	R. G.
542	GÜDEMANN J., Ueber anhaltende Toleranzsteigerungen durch Insulinkuren. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 721.	351.
543	GUGGENHEIM M., Die Verwendung von Pankreasextrakten bei Diabetes mellitus. <i>S. m. W.</i> , 1923, - 819.	R. G.
544	HACHEN D. & MILLS C., Effects following the intestinal administration of insulin (Iletin). <i>A. J. P.</i> , 1923, - 65, - 395.	218, 219.
545	HAGEDORN H. C., Erfahrungen mit Insulin in der Diabetesbehandlung. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1005.	190, 212.
546	HALDANE J. B. S., KAY H. D. & SMITH W., The effect of insulin on blood volume. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 59, - 193.	266, 268, 273, 299.
547	HALLION L., Notions de physiologie relatives aux effets de l'insuline. <i>Journ. Méd. français</i> , 1923, - 12, - 369.	R. G.
548	HAMILTON W. F., BARBOUR H. G. & WARNER J. H., Does insulin significantly affect the blood concentration? <i>J. ph. ex. Ther.</i> , 1924, - 24, - 335.	274.
549	HANRIOT M., Sur le sucre du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1898, - 50, - 543.	419.
550	HANSEMAN D., Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. <i>Z. K. M.</i> , 1894, - 26, - 191.	90.
551	HANSEMAN D., Pankreasveränderungen bei Diabetes. <i>B. k. W.</i> , 1912, - 927.	89.
552	HARLEY V., Experimental pathological evidence proving the existence of pancreatic diabetes. <i>J. o. A. a. P.</i> , 1892, - 26, - 204.	27, 29.
553	HARRIS S., Hyperinsulinism and dysinsulinism. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 729.	369.
554	HARRISON G. A., Insulin in alcoholic solution by the mouth. <i>B. m. J.</i> , 1923, - II, - 1204.	218.
555	HARROP G. A. & BENEDICT E. M., The role of phosphate and potassium in carbohydrate metabolism following insulin administration. <i>Pr. s. exp. Biol. med.</i> , 1923, - 20, - 430.	269, 270, 283, 299, 429.
556	HARROP G. A. & BENEDICT E. M., The participation of inorganic substances in carbohydrate metabolism. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - 683.	269, 270, 271, 283, 299, 429.
557	HARTMANN H. U., Ueber das Verhalten der Blutlipide unmittelbar nach Fettzufuhr bei normalen und zuckerkranken Menschen mit und ohne Anwendung von Insulin. <i>B. Z.</i> , 1924, - 146, - 307.	268, 309.
558	HAWLEY E. E., The influence of insulin on the respiratory metabolism of normal rabbits after the administration of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1925, - 72, - 224.	293, 296, 407.

559	HAWLEY E. E. & MURLIN J. R., The respiratory quotient of normal rabbits after the administration of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxxii (Proc.).	290.
560	HÉDON E., Sur la production du diabète sucré après l'extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1890, - 42, - 571.	31.
561	HÉDON E., Extirpation du pancréas. Diabète sucré expérimental. <i>A. m. e.</i> , 1891, - 3, - 44.	33, 39, 48, 58, 64, 65, 71, 406.
562	HÉDON E., Contribution à l'étude des fonctions du pancréas. Diabète expérimental. <i>Ibid.</i> , 341 et 526.	33, 48, 51, 52, 58, 59.
563	HÉDON E., Extirpation du pancréas. Ses effets sur la nutrition générale. <i>A. d. P.</i> , 1891, - 788.	33, 52, 58, 59.
564	HÉDON E., Sur les phénomènes consécutifs à l'altération du pancréas déterminée expérimentalement par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. <i>C. R.</i> , 1891, - 112, - 750 & <i>C. r. S. B.</i> , 1891, - 43, - 223.	33, 52, 58.
565	HÉDON E., Sur la production de la glycosurie et de l'azoturie après l'extirpation totale du pancréas. <i>C. R.</i> , 1891, - 112, - 1027.	41, 52, 58, 59, 73.
566	HÉDON E., Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. <i>A. d. P.</i> , 1892, - 244.	31, 50, 72, 387, 394.
567	HÉDON E., Greffe sous-cutanée du pancréas. Son importance dans l'étude du diabète pancréatique. <i>A. d. P.</i> , 1892, - 617.	31.
568	HÉDON E., Greffe sous-cutanée du pancréas. Son importance dans l'étude du diabète pancréatique. <i>C. R.</i> , 1892, - 115, - 292 & <i>C. r. S. B.</i> , 1892, - 44, - 307.	31, 68, 72.
569	HÉDON E., Greffe sous-cutanée du pancréas. Ses résultats au point de vue de la théorie du diabète pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1892, - 44, - 678.	31, 68.
570	HÉDON E., Sur la consommation du sucre chez le chien après l'extirpation du pancréas. <i>A. d. P.</i> , 1893, - 157.	55, 57.
571	HÉDON E., Production du diabète sucré chez le lapin par destruction du pancréas. <i>C. R.</i> , 1893, - 116, - 649.	33, 86.
572	HÉDON E., Sur les effets de la destruction lente du pancréas. <i>C. R.</i> , 1893, - 117, - 238.	33, 86.
573	HÉDON E., Effets de la piqûre du plancher du 4 ^e ventricule chez les animaux rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1894, - 46, - 26.	40, 70, 364.
574	HÉDON E., Action de la phloridzine chez les chiens diabétiques par l'extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1897, - 49, - 60.	40, 42, 44.
575	HÉDON E., Sur la nature des sucres du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1898, - 50, - 510.	419.
576	HÉDON E., Diabète pancréatique. <i>Travaux de Physiologie du Lab. de M. Hédon (Doin)</i> , 1898.	R. G.

577	HÉDON E., Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien pour réaliser le diabète sucré. <i>C. r. S. B.</i> , 1909, - 66, - 621.	32.
578	HÉDON E., Expériences de transfusion réciproque par circulation carotidienne croisée entre chiens diabétiques et chiens normaux. <i>Ibid.</i> , - 699 et - 67, - 792.	68, 100.
579	HÉDON E., Sur la technique de l'extirpation du pancréas chez le chien. Critique des résultats. <i>A. i. Ph.</i> , 1910, - 10, - 350.	32, 48, 49, 53, 65.
580	HÉDON E., Diabète par extirpation du pancréas après section de la moelle cervico-dorsale. <i>C. r. S. B.</i> , 1910, - 68, - 650 & <i>A. i. Ph.</i> , 1911, - 11, - 195.	70, 364.
581	HÉDON E., Sur la sécrétion interne du pancréas. <i>R. M.</i> , 1910, - 30, - 280.	68, 99, 364, 369.
582	HÉDON E., Sur la sécrétion interne du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1911, - 71, - 124.	101, 369.
583	HÉDON E., Transfusion sanguine réciproque de carotide à jugulaire entre chien diabétique et chien normal. <i>C. r. S. B.</i> , 1912, - 72, - 584.	100, 369.
584	HÉDON E., Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénèse du diabète pancréatique. <i>A. i. Ph.</i> , 1913, - 13, - 4 & 256.	74, 99, 101, 369.
585	HÉDON E., Le sang veineux pancréatique possède-t-il une propriété antidiabétique ? <i>C. r. S. B.</i> , 1913, - 74, - 238.	101, 369.
586	HÉDON E., Relation entre le pancréas et les capsules surrénales au point de vue du diabète. <i>A. i. Ph.</i> , 1922, - 18, - 213.	447.
587	HÉDON E., La survie du chien totalement dépancréaté traité par l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 920.	318.
588	HÉDON E. & GIRAUD G., La courbe de la glycémie dans les premières heures qui suivent la pancréatectomie. <i>C. r. S. B.</i> , 1920, - 83, - 330.	42.
589	HÉDON E. & GIRAUD G., Relation entre le pancréas et les capsules surrénales au point de vue du diabète. <i>Ibid.</i> , 1310.	447.
590	HÉDON E. & L., Action de l'insuline sur le métabolisme du chien totalement dépancréaté. <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 1633.	73, 312, 313, 317, 318.
591	HÉDON L., Effets de la suppression temporaire de la fonction d'une greffe pancréatique chez un chien dépancréaté. <i>A. i. Ph.</i> , 1923, - 21, - 8.	32, 96, 369.
592	HÉDON L., Accroissement de l'hyperglycémie, de la glycosurie et du rapport D/N par injection d'adrénaline chez le chien totalement dépancréaté. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 1119.	40, 445.
593	HÉDON L., La dépense de fond dans le diabète pancréatique expérimental d'après les échanges gazeux. Action de l'insuline sur cette dépense. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1194 & <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 146.	47, 312.

594	HEIBERG K. A., Ein Verfahren zur Untersuchung der Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. <i>Z. P. Ch.</i> , 1906, - 49, - 293.	88, 121.
595	HEIDENHAIN R. & PINK, Zur Lehre von Diabetes mellitus und insbesondere Zur Lehre von der Glykogenbildung. <i>Inaugural Dissertation</i> . Königsberg, 1874.	9, 65.
596	HEINSHEIMER F., Ueber die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes der Hunde. <i>Z. e. P.</i> , 1905, - 2, - 670.	56, 387.
597	HEMMIGSEN A. M., The action of insulin in the frog and some invertebrates. Preliminary communication. <i>Skandinavische Archiv für Physiologie</i> , 1924, - 46, - 56.	251.
598	HENDRIX B. M. & SWEET J. E., The effect of Eck's fistula upon pancreatic diabetes in dogs. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 55, 161.	378.
599	HEPBURN J. & LATCHFORD H. K., The effect of insulin (pancreatic extract) on the sugar consumption of the isolated surviving rabbit heart. <i>A. J. P.</i> , 1922, - 62, - 177.	284, 391, 395.
600	HEPBURN J., LATCHFORD H. K., MAC CORMICK N. A. & MACLEOD J. J. R., The sugar of arterial and venous blood during the action of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 555.	230, 279, 285, 391, 399, 402.
601	HERRING P. T., IRVINE J. C. & MACLEOD J. J. R., The efficiency of various sugar and their derivatives in relieving the symptoms caused by insulin in mice. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 1023.	241, 247, 248.
602	HERTER C. A., On adrenalin glycosuria and allied forms of glycosuria. <i>Med. News</i> , 1902, - 80, - 865.	366, 443, 444.
603	HERTER C. A. & WAKEMANN A. J., Ueber Adrenalin Glykosurie und verwandte durch die Wirkung reduzierender Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszelle hervorgerufene experimentelle Glykosurien. <i>V. A.</i> , 1902, - 169, - 479.	443, 444.
604	HERTZEL K. S., Diet during insulin treatment of diabetes mellitus. <i>B. m. J.</i> , 1924, - 1, - 230.	341.
605	HERXHEIMER G., Pankreas und Diabetes. <i>D. m. W.</i> , 1906, - 32, - 829 & <i>V. A.</i> , 1906, - 178, - 228.	80.
606	HERXHEIMER G., Die jetzige Stand der Pathogenese des Diabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pankreas. <i>D. m. W.</i> , 1920, - 522.	80.
607	HERZBERG E., Die Einwirkung des Insulins auf die nicht diabetische Ketonurie. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1816.	310, 368.
608	HESS O., Ueber das Wesen des Diabetes. <i>M. m. W.</i> , 1902, - 1449.	98.
609	HESSE S. A. et MOHR L., Ueber Glykosuria und Glykämie des pankreaslosen Hundes. <i>Z. e. P.</i> , 1909, - 6, - 300.	45.
610	HEUBNER W., DE JONGH S. E. & LAQUER E., Inhalation von Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 2342.	220.

611	HEWITT J. A., A note on the nature of sugar in blood. <i>B. m. J.</i> , 1923, - 1, - 590.	423.
612	HEWITT J. A. & PRYDE J., The metabolism of carbohydrate. I. Stereochemical changes undergone by equilibrated solutions of reducing sugars in the alimentary canal and in the peritoneal cavity. <i>B. J.</i> , 1920, - 14, - 395.	419.
613	HEYMANS C. & MATTON M., Contribution à l'étude de l'action métabolique de l'insuline. <i>A. i. P. Th.</i> , 1924, - 29, - 311.	290, 295, 319, 324, 409, 439.
614	HEYMANS C. & MATTON M., Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires du lapin hyperglycémique. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1288.	290.
615	HIJMANS VON DEN BERGH A. A. & SIENGENBECK VAN HEUKELOM A., Fortschritte in der Behandlung von Zuckerkranken. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1355.	R. G.
616	HILDEBRAND O., Weiteres über hydrolytische Fermente deren Schicksal und Wirkungen sowie über Fermentfestigkeit und Hemmung des Fermentationen in Organismus. <i>V. A.</i> , 1893, - 131, - 5.	III.
617	HIRSCHFELDER A. D. & MAXWELL H. C., The effect of insulin in experimental intoxication with alcohol and acetone. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 70, - 522.	413.
618	HÖGLER F. & ÜBERACK K., Ueber die Verteilung des Blutzuckers auf Körperchen und Plasma. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 457.	266.
619	HOMANS J., Degeneration of the islands of Langerhans associated with experimental diabetes. <i>J. M. R.</i> , 1914, - 30, - 49.	36, 89
620	HOMANS J., A study of experimental diabetes in the canine and its relation to human diabetes. <i>J. M. R.</i> , 1915, - 33, - 1.	36, 89, 367.
621	HONEYWELL H. E. & RIDDLE O. — The action of Iletin (insulin) on the blood sugar of pigeons, <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 248.	248.
622	HOUSSAY B. A. & BUSO R. R., Sensibilité des animaux éthérisés vis-à-vis de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1037.	453.
623	HOUSSAY B. A. & LEWIS J. T., Diabète pancréatique chez les chiens privés de la partie médullaire de la surrénale. <i>C. r. S. B.</i> , 1921, - 85, - 1212 & <i>R. As. med. A.</i> , 1921, - 34, - 205 & 1099.	447.
624	HOUSSAY B. A., LEWIS J. T. & MOLINELLI E. A., Rôle de la sécrétion d'adrénaline produite pendant l'hypoglycémie par l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1011.	450, 451.
625	HOUSSAY B. A. & MAGENTA M. A., Sensibilité des chiens hypophysectomisés à l'égard de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1925, - 92, - 822.	250, 457.
626	HOUSSAY B. A. & RIETTI C. T., Action de l'insuline sur les vertébrés poikilothermes. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 27.	248, 249, 250.

627	HOUSSAY B. A., SORDELLI A. & MAZOGG P., Accion de la insulina sobre diversas especies animales. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 427.	247.
628	HUGOUNENQ L. & DOYON M., Recherches expérimentales concernant le traitement du diabète pancréatique par l'administration des extraits de pancréas. <i>A. d. P.</i> , 1897, - 12, - 831.	40, 58, 62, 123.
629	HUTCHINSON, H. B., SMITH W. & WINTER L. B., On the preparation of an antidiabetic hormone from yeast. <i>B. J.</i> , 1923, - 17, - 683.	153, 161.
630	HUTCHINSON H. B., SMITH W. & WINTER L. B., On the formation of an antidiabetic hormon by the action of a bacillus. <i>Ibid.</i> , - 764.	153, 162.
631	HUXLEY J. S. & FULTON J. F., The influence of temperature on the action of insulin. <i>Nature</i> , 1924, - 113, - 234.	229, 239, 248, 249, 251.
632	IBRAHIM J., Trypsogen und Enterokinase beim menschlichen Neugeborenen und Embryo. <i>B. Z.</i> , 1909, - 22, - 24.	82.
633	IMBERT A., Les données récentes sur l'emploi de l'insuline. <i>T. M.</i> , Paris, 1924.	R. G.
634	IMRIE C. G. & SKINNER E. F., Diabetic coma with anuria. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 14.	374.
635	INNES A., Insulin treatment without blood sugar estimations. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 55.	338.
636	IRVINE J. C., Some constitutional problems of carbohydrate chemistry. <i>Journ. of the chemical Society</i> , 1923, - 123, - 898.	418.
637	ISAAC S., Zur Praxis und Theorie der Insulinbehandlung des Diabetes. <i>Z. k. M.</i> , 1924, - 98, - 263.	378, 397, 411.
638	ISAAC S. & ADLER E., Ueber das Verhalten des Dioxycetons im Stoffwechsel. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 1208.	413.
639	ISCOVESCO H., Propriétés physiologiques d'un lipéide extrait du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1913, - 75, - 681.	123.
640	ISCOVESCO H. & BOUGE J., Recherches sur l'insuline. XVII ^e <i>C. f. M.</i> , Bordeaux, 1923, - 326.	184, 194, 321, 322, 423.
641	ISSEKÜTZ B., Beiträge zur Wirkung des Insulins. Zuckerbildung der überlenden Froschleber. <i>B. Z.</i> , 1924, - 147, - 264.	280, 399, 446.
642	ISSEKÜTZ B., Ueber die Wirkung des Insulins auf die Zuckerbildung der Froschleber. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 280.	280, 399, 446.
643	IVY A. C. & FISHER N. F., The presence of an insulin-like substance in gastric and duodenal mucosa and its relation to gastric secretion. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 67, - 445.	151.
644	IZAR G., Sull'insulina. XXIX ^e Congrès italien de Méd. int. <i>Rome</i> , 1923.	195.
645	JACCOUD S., Nouveau Dictionnaire de Méd. et Chir. pratiques, 1869. Article DIABÈTE.	9.

646	JACKSON S., The islands of Langerhans in Elasmobranch and Teleostean fishes. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 141.	79.
647	JACOB P., Contribution à l'étude du diabète pancréatique. Les formes prolongées du diabète expérimental. <i>T. M.</i> , Paris, 1911, - 1912.	35, 49, 51, 53, 66, 67, 73, 87, 89.
648	JENSEN J. W. & CARLSON A. J., The apparent influence of a diet of carbohydrates on the pancreas remnant of partially pancreatectomized dogs. <i>A. J. P.</i> , 1920, - 51, - 423.	36, 52.
649	JOACHIMOGLU G. & METZ A., Ueber den Antagonismus von Insulin und Hypophysin Präparaten. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 1787.	258.
650	JOHN H. J., Time relation of the fall of blood sugar with insulin. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 4, - 121.	260, 308.
651	JONAS L., A report of sixty-four cases of diabetes mellitus treated with insulin. <i>A. J. m. S.</i> , 1923, - 166, - 687.	R. G.
652	De JONGH S. E., On the concentration-action curve of insulin preparations and on anti-insulin. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 833 & <i>N. T. G.</i> , 1924, - 67, - 2115.	236.
653	De JONGH S. E. & LAQUER E., Ueber die gleichzeitige Anwendung von Insulin und Zucker. <i>Ibid.</i> , - 68, - 907.	235, 243.
654	De JONGH S. E. & WOLFF E., Tension intra-oculaire et insuline. <i>Ibid.</i> , - 69, - 2703.	301.
655	JOSLIN E. P., The routine treatment of diabetes with insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1581.	331, 337, 341, 350.
656	JOSLIN E. P., Diabetic coma and its treatment. <i>Med. Clin. New-America</i> , 1923, - 7, - 637.	335.
657	JOSLIN E. P., The diabetic problem of to-day. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 727.	R. G.
658	JOSLIN E. P., Diabète sucré. <i>Paris-Médical</i> , 1924, - 410.	R. G.
659	JOSLIN E. P., GRAY H. & ROOT H. F., Insulin in hospital and home. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 651.	45, 268, 309, 329, 338.
660	KARAKASCHEFF K. IV., Ueber das Verhalten der Langerhanschen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus. <i>D. A. k. M.</i> , 1904, - 82, - 60.	80.
661	KASAHARA M. et UETANI E., The effect of insulin upon the reducing substance in the cerebrospinal fluid of normal rabbits. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - 433.	230.
662	KAUFMANN M., Du mode d'action du pancréas dans la régulation de la fonction glycosoformatrice du foie. Nouveaux faits relatifs au mécanisme du diabète pancréatique. <i>C. R.</i> , 1894, - 118, - 717.	69, 364, 396.
663	KAUFMANN M., Recherches sur l'activité et la destruction glycémiques dans le diabète pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1894, - 189, - 233.	69, 364, 374, 396.

664	KAUFMANN M., Du mode d'action du pancréas dans la régulation de la fonction glycosoformatrice du foie. <i>Ibid.</i> , - 254.	69, 364, 374.
665	KAUFMANN M., Mécanisme de l'hyperglycémie déterminée par la piqure du 4 ^e ventricule et par les anesthésiques. Faits expérimentaux pouvant servir à établir la théorie du diabète sucré et de la régulation de la fonction glycosoformatrice à l'état normal. <i>Ibid.</i> , - 284.	69, 364, 374.
666	KAUFMANN M., Sur le diabète pancréatique et le mécanisme de la régulation de la glycémie normale. <i>A. d. P.</i> , 1895, - 7, - 209.	45, 69, 70, 364, 374.
667	KAUFMANN M., Mode d'action du système nerveux dans la production de l'hyperglycémie. <i>Ibid.</i> , - 266.	69, 364, 374.
668	KAUFMANN M., De l'influence exercée par le système nerveux et la sécrétion pancréatique interne sur l'histolyse. Faits éclairant le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré. <i>C. R.</i> , 1985, - 120, - 113.	69, 364, 374.
669	KAUFMANN M., Glycogène dans le sang des animaux normaux et diabétiques. <i>C. R.</i> , 1895, - 120, - 567 & <i>C. r. S. B.</i> , 1895, - 47, - 153.	44.
670	KAUFMANN M., De l'influence exercée par le système nerveux et la sécrétion pancréatique interne sur l'histolyse. Faits éclairant le mécanisme de la glycémie normale et du diabète sucré. <i>C. r. S. B.</i> , 1895, - 47, - 5.	69, 364, 374.
671	KAUFMANN M., Nouveaux faits relatifs au mécanisme de l'hyperglycémie et de l'hypoglycémie. Influence du système nerveux sur la glycosoformation et sur l'histolyse. <i>Ibid.</i> , - 55.	69, 364, 374.
672	KAUFMANN M., Présence de glycogène dans le plasma sanguin. <i>Ibid.</i> , - 316.	44.
673	KAUFMANN M., Influence de la suppression totale ou partielle de la circulation dans le foie sur la glycémie chez les animaux normaux et diabétiques. <i>Ibid.</i> , - 665.	396.
674	KAUFMANN M., De l'influence exercée par la suppression de la fonction hépatique sur la glycémie chez les animaux normaux et diabétiques. <i>A. d. P.</i> , 1896, - 14, - 151.	377, 396.
675	KAUFMANN M., Diminution de poids pendant l'inanition comparée chez les animaux normaux et ceux devenus diabétiques par l'extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1896, - 48, - 226.	48.
676	KAUFMANN M., De l'excrétion sucrée pendant le jeûne chez les animaux. <i>Ibid.</i> , - 227.	39.
677	KAUFMANN M., La nutrition et la thermogénèse comparées pendant le jeûne chez les animaux normaux et diabétiques. <i>Ibid.</i> , - 256.	41, 46.
678	KAUFMANN M., La formation et la destruction du sucre étudiées comparativement chez les animaux normaux et diabétiques. <i>Ibid.</i> , - 302.	41, 46, 406.

679	KAUSCH W., Ueber den Diabetes mellitus der Vögel (Enten und Gänsen) nach Pankreasexstirpation. <i>A. P. P.</i> , 1896, - 37, - 274.	28, 49.
680	KAUSCH W., Der Zuckerverbrauch im Diabetes mellitus der Vögel nach Pankreasexstirpation. <i>A. P. P.</i> , 1897, - 39, - 219.	49, 378.
681	KAY H. D. & ROBINSON R., The role of phosphates in carbohydrate metabolism. The effect of insulin administration on the distribution of phosphorus compounds in blood and muscle. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 1142.	270, 283, 429.
682	KELLAWAY C. H. & HUGHES T. A., Observations on the influence of insulin on normal metabolism in man. <i>B. m. J.</i> , 1923, - I, - 710.	288, 295, 405.
683	KILIAN J. A., Antiketogenic influence of insulin in diabetes. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1923, - 21, - 22.	310.
684	KIMBALL C. P., ALLEN R. S. & PIPER A. A., Precipitation reactions of insulin. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 414.	160.
685	KIMBALL C. P. & MURLIN J. R., Aqueous extracts of pancreas. Some precipitation reactions of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 337.	163, 186, 187, 188, 189.
686	KLEBS E. & MUNK I., <i>Tageblatt des 43^e Versamm. deutsch. Naturfors. & Aertze (Innsbrück)</i> , 1869.	9, 12.
687	KLEIN O., Zur hormonalen Beeinflussung des Wasserhaushaltes beim Diabetes mellitus durch Insulin und Pituitrin. <i>Z. k. M.</i> , 1924, - 100, - 458.	274.
688	KLEINER I. S., The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. <i>J. B. Ch.</i> , 1919, 40, - 153 & 1920, - 41, - XVIII (Proc.).	117.
689	KLEINER I. S. & MELTZER S. J., Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals and the effect of an intravenous injection of an emulsion of pancreas on this retention. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1914, - 12, - 58.	117.
690	KLEINER I. S. & MELTZER S. J., The effect of painting the pancreas with adrenalin upon hyperglycemia and glycosuria. <i>J. e. M.</i> , 1918, - 27, - 647.	366, 444.
691	KLEITMANN N. & MAGNUS R., Zur Wirkung des Insulins auf das Zentralnervensystem. <i>P. A.</i> , 1924, - 205, - 148.	243.
692	KLEMPERER P. & STRISOWER R., Insulin und Blutdruck. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 672	299.
693	KNOWLTON F. P. & STARLING E. H., Experiments on the consumption of sugar in the normal and the diabetic heart. <i>J. o. P.</i> , 1912, - 45, - 146.	123, 128, 133, 284, 388, 390.
694	KOGAN V. M., Quelques données sur l'insuline, sa préparation et son emploi. <i>Vratch. Delo. (Russe)</i> , 1923, - Août, Nos 13 & 15.	224, 258.

695	KOGAN V. M., Quelques données sur l'insuline. Son action sur le cœur isolé et son emploi en thérapeutique. <i>Ibid.</i> , - Décembre, Nos 24 & 26.	301.
696	KOGAN V. M., Pikrotoxin, hyperglykämie und Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 634.	257.
697	KOGAN W. M., Zur Frage des Insulins. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 41, - 63.	224.
698	KOGAN V. M., Einige Angaben über das Insulin : seine Wirkung auf das isolierte Herz und seine therapeutische Anwendung. <i>Ibid.</i> , - 42, - 192.	301, 302.
699	KOK J., Wertbestimmung des Insulins. <i>Pharmac. Weekblatt</i> , 1924, - 61, - 345.	321.
700	KOLÓDZIEJSKA S. & FUNK C., Sur le rôle de l'acide phosphorique dans l'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1476.	271, 429.
701	KONEWSKAIA E. O., Action de la thyroïdectomie et de la castration sur les îlots de Langerhans. <i>Med. Sci. (Russe)</i> , 1919, - 3, - 286.	453, 458.
702	KOREFF O. & RIGLER R. W., Ueber die Wirkung gleichzeitiger Injektion von Zuckerlösungen und Insulin auf den Blutzuckerspiegel. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1538.	262, 368.
703	KORITSCHKE H., <i>W. k. W.</i> , 1923, - 825.	355.
704	KOUDRIAVTZEVA A. I., Contribution à l'étude de l'influence de l'insuline sur les échanges azotés et hydrocarbonés. <i>Vratch. Delo (Russe)</i> , 1923, - Novembre (N° 21).	298.
705	KOZAWA S., Note on the permeability of red corpuscles for glucose and glucosamine. <i>J. o. P.</i> , 1919, - 53, - 264.	46.
706	KRAMER B., MARKER J. & MURLIN J. R., Is the glucose retained when sodium carbonate is administered to depancreatized dogs deposited as glycogen? <i>J. B. Ch.</i> , 1916, - 27, - 499.	117, 118.
707	KRASTEL A. R. & STUBER B., Pankreasstudien. Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Diabetes mellitus durch Pankreasextrakte. <i>B. Z.</i> , 1923, - 138, - 56.	130.
708	KROGH A., Die Wirkungen von Insulin im Organismus. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1321.	288, 409, 411.
709	KROGH A., Insulin in treatment of diabetes. <i>U. f. L.</i> , 1923, - 85, - 21.	229, 239, 247.
710	KROGH A., Action de l'insuline sur l'organisme. <i>A. m. S.</i> , 1924, - 7, - 121.	288, 409.
711	KROSZCZYNSKI ST., L'action de l'insuline sur les tétards. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 964.	250.
712	KÜHN R. & BAUR H., Die Milchsäuregehalt des Muskels in Insulin und Hungertod. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 71, - 541.	234, 283, 406, 427.

713	KÜHN R. & BAUR H., Zur Kenntnis des Insulins und seiner Wirkung. Der Einfluss des Insulins auf den Milchsäuregehalt und die Wasserstoffzahl des Blutes. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1924, - 141, - 68.	247, 266, 267, 271, 275, 276, 410, 411, 427.
714	KÜHNE W. & LEA A. S., Ueber die Absonderung des Pankreas. <i>Untersuch. aus dem phys. Institute der Univers. Heidelberg</i> , 1882, - 2, - 4.	77.
715	KÜLZ R. E., <i>Beiträge z. Path. & Ther. des Diabetes mellitus</i> , Marburg, 1874, - p. 110 & 119.	56, 343.
716	KUMAGAI T. & OSATO S., Sur la sécrétion interne du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1919, - 82, - 425 & <i>Tohoku J. of exp. med.</i> , 1920, - 1, - 153.	95.
717	KÜSSMAUL A., Zur Lehre vom Diabetes mellitus. <i>A. k. M.</i> , 1874, - 14, - 435.	111.
718	LABBÉ H., Action des extraits insuliniques sur la nutrition azotée. <i>B. A. M.</i> , 1924, - 91, - 775.	269, 298, 316.
719	LABBÉ H. & THEODORESCO B., Action de l'insuline sur l'hyperglycémie caféinique. <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 886.	257.
720	LABBÉ M., <i>Le Diabète sucré</i> . Paris (Masson), 1920.	92.
721	LABBÉ M., Diabète et insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1051.	177, 330.
722	LABBÉ M., L'insuline dans le traitement du diabète. <i>B. A. M.</i> , 1924, - 91, - 183.	315, 316, 332.
723	LABBÉ M., Coma hépatique chez un diabétique acidotique. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 48, - 1560.	353.
724	LABBÉ M., Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 616.	303, 374.
725	LABBÉ M., Action comparée de l'insuline sur la glycosurie et sur l'acidose. <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 341.	310, 315.
726	LABBÉ M., BITH H. & BOULIN. Emploi de l'insuline chez les diabétiques tuberculeux. <i>B. s. M. H.</i> , 1923, - 47, - 1821.	334.
727	LABBÉ M. & HEITZ J., La cholestérinémie des diabétiques. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 48, - 1546.	309.
728	LABBÉ M., NEPVEUX F. & FÖRSANS P., L'emploi de l'insuline en suppositoires, <i>Ibid.</i> , - 1431.	220.
729	LABBÉ M., NEPVEUX F. & LAMBRU, Traitement du diabète par l'insuline. <i>XVII^e C. f. M., Bordeaux</i> , 1923, - 281 & <i>P. M.</i> , 1923, - II, - 986.	R. G.
730	LABBÉ M. & TAMALET E., Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 48, - 1554.	45, 268, 309.
731	LAFFITE A., Opothérapie pancréatique dans le diabète. <i>B. s. m. H.</i> , 1903, - 20, - 1245.	113, 219.
732	LAFON G., Recherches expérimentales sur le diabète et la glycogénie. <i>T. M.</i> , Toulouse, 1906.	46, 47, 55, 59, 60, 62, 435.

733	LAFON G., Sur le passage de la sécrétion interne du pancréas du fœtus à la mère. <i>C. r. S. B.</i> , 1913, - 75, - 267.	105.
734	LA FRANCA S., Untersuchungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei experimenteller Glykosurie. <i>Z. e. P.</i> , 1909, - 6, - 1.	46, 47, 53, 61, 62.
735	LAGUESSE E. G., Sur la formation des îlots de Langerhans dans le pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1893, - 45, - 819.	77.
736	LAGUESSE E. G., Structure & développement du pancréas d'après les travaux récents. <i>J. A. P.</i> , 1894, - 30, - 591.	77, 78.
736 bis	LAGUESSE E. G., Sur le pancréas du Crénilabre <i>Revue biologique Nord de la France</i> , Lille, 1895, - 7, - 343.	79.
737	LAGUESSE E. G., Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1899, - 51, - 900.	81.
738	LAGUESSE E. G., Structure d'une greffe pancréatique chez le chien. <i>C. r. S. B.</i> , 1902, - 54, - 852.	86.
739	LAGUESSE E. G., Îlots de Langerhans et sécrétion interne. <i>C. r. S. B.</i> , 1905, - 59, - 368.	84.
740	LAGUESSE E. G., <i>Le pancréas</i> , 1907, Lyon (Storeck).	R. G.
741	LAGUESSE E. G., Preuve expérimentale du balancement dans les îlots endocrines du pigeon. <i>C. r. S. B.</i> , 1909, - 67, - 94.	81.
742	LAGUESSE E. G., Nouvelle démonstration expérimentale du balancement dans les îlots endocrines du pancréas chez le pigeon. <i>C. r. S. B.</i> , 1910, - 68, - 367.	81.
743	LAGUESSE E. G., Importance des îlots endocrines et de leur cycle évolutif. <i>P. M.</i> , 1910, - I, - 449.	92.
744	LAGUESSE E. G., Preuve expérimentale du balancement dans les îlots endocrines du pancréas. <i>J. d. P. P.</i> , 1911, - 13, - 5.	81.
745	LAGUESSE E. G., Résultats éloignés de la résection du canal pancréatique chez le lapin. <i>Ibid.</i> , - 673.	86.
746	LAGUESSE E. G., Îlots endocrines du pancréas. <i>R. f. E.</i> , 1923, - 4, - 281.	R. G.
747	LAGUESSE E. G. & GONTIER DE LA ROCHE A., Les îlots de Langerhans dans le pancréas du cobaye après ligature. <i>C. r. S. B.</i> , 1902, - 54, - 854.	84.
748	LAIGNEL-LAVASTINE M., CHABANIER H. & POTEZ G., Diabète infantile compliqué de tuberculose pulmonaire traité par le pneumothorax artificiel et l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1036.	334.
749	LANCEREAUX E., Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. <i>B. A. M.</i> , 1877, - 6, - 1215.	10, 90.
750	LANCEREAUX E., Nouveaux faits de diabète sucré avec altération du pancréas. Physionomie, évolution rapide, modes de	10, 90.

	terminaison, indications pronostiques et thérapeutiques de cette maladie. Le diabète sucré n'est pas une maladie univoque : principaux types morbides compris sous cette dénomination. <i>B. A. M.</i> , 1888, - 19, - 588.	
751	LANCEREAUX E., Le diabète pancréatique, ses lésions, sa nature. <i>B. A. M.</i> , 1904, - 51, - 558.	R. G.
752	LANCEREAUX E. & THIROLOIX J., Le diabète pancréatique. <i>C. R.</i> , 1892, - 115, - 341.	67.
753	LANDES H. E., GARRISON L. E. & MOORHEAD J. J., A study in experimental diabetes. The effect of intravenous injection of pancreatic perfusates on the D/N ratio following pancreatectomy. <i>A. i. M.</i> , 1922, - 29, - 853.	107.
754	LANDSBERG M., Zur Frage der Zuckerverbrennung im Pankreasdiabetes. <i>D. A. k. M.</i> , 1914, - 115, - 465.	384, 389.
755	LANGENDORFF O., Versuche über die Pankreasverdauung der Vögel. <i>Arch. für Anat. & Phys.</i> , 1879, - 1.	12, 27.
756	LANGERHANS R., Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. <i>Inaugural Dissertation</i> , Berlin, 1869.	76.
757	LANGFELDT E. L., The partial pancreatectomy. Investigations regarding experimental chronic pancreatic diabetes. <i>A. m. S.</i> , 1920, - 53, - 1.	36, 52, 113.
758	LANNOIS L. & LEMOINE G., Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. <i>A. m. e.</i> , 1891, - 3, - 33.	90.
759	LAPIERRE A., Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. <i>T. M.</i> , Paris, 1879.	10.
760	LAQUER E., Zur Bereitung und Standardisierung des Insulins. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 496.	196.
761	LAQUER E., Zur Kritik der Kanincheneinheit. <i>Ibid.</i> , - 537.	212.
762	LAQUER E., Zur nochmaligen Kritik der Kanincheneinheit des Insulins. <i>Ibid.</i> , - 748.	211, 212.
763	LAQUER E., Ueber die « Einheiten » des Insulins. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 3, - 440.	211, 212.
764	LAQUER E. & GREVENSTÜCK A., Ueber die Wirkung intra-trachealer Zuführung von Insulin. <i>Ibid.</i> , - 1273.	220.
765	LAQUER E. & SNAPPER J., On the standardisation of insulin. <i>N. T. G.</i> , 1923, - 67, - 2902.	211, 212.
766	LAROCHE G., DAUPTAIN & TACQUET, Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1221.	311.
767	LAROCHE G., DAUPTAIN & TACQUET, Influence de l'insuline sur le quotient respiratoire des diabétiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 8.	311.

768	LAROCHE G. & TACQUET, Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges respiratoires de sujets non diabétiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1386.	291, 311.
769	LASSANCE V., Les opothérapies dans le diabète sucré. <i>T. M.</i> , Paris, 1904-1905.	113, 121, 352.
770	LAUFBERGER W., Theorie der Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 7, - 264.	319, 397, 398, 439.
771	LAUFBERGER W., Zur Wirkung des Insulins. <i>Casopis lekaru ceskysch</i> (Tchèque), 1924, - 63, - 1886.	239, 242, 397, 411, 427.
772	LAUFBERGER W., Versuche über die Insulinwirkung. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 42, - 570.	234, 235, 244, 246, 267, 280, 292, 399.
773	LAURETTE M., L'Insuline. <i>T. M.</i> , Lille, 1924.	R. G.
774	LAURITZEN, <i>Deutsche medizinale Zeitung</i> , 1897, - 63.	112.
775	LAURITZEN M., Le traitement du diabète grave par le régime et l'insuline. <i>A. m. S.</i> , suppl. VII, 1924, - 127, - 132.	R. G.
776	LAURITZEN M., Coma diabeticum. Behandlung mit Insulin-Adrenalin. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 1540.	244.
777	LAWN L. & WOLF C. G. L., Metabolism in diabetes. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 59, - V (Proc.).	311, 312.
778	LAWRENCE R. D., The effect of insulin on the sugar content of arterial and venous blood in diabetes. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 516.	312, 386, 388, 392.
779	LAWRENCE R. D., Four cases of exophthalmic goitre treated with insulin. <i>Ibid.</i> , - II, - 753.	356, 454.
780	LAX H. & PETENYI G., Beitrag zur Kenntnis der hypoglykämischen Reaktion. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 678.	244.
781	LAZARUS P., Experimentelle Hypertrophie der Langerhanschen Pankreas Inseln bei der Phloridzin Glykosurie. <i>M. m. W.</i> , 1907, - 54, - 2222 & 2656.	88.
782	LECORCHÉ E., <i>Traité du diabète</i> , Paris (Masson), 1877.	9.
783	LEECH E. B., Bronzed diabetes. Its reaction to dietetic and insulin treatment. <i>Lanc.</i> , 1923, - II, - 69.	353.
784	LENNE, Diabetes mellitus und Insulinbehandlung. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 238.	R. G.
785	LEO H., Ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. <i>Z. k. M.</i> , 1891, - 19, - 101.	46.
786	LEO H., <i>Ueber Wesen und Ursache der Zuckerkrankheit</i> . Berlin, Hirschwald, 1900.	71.
787	LÉPINE J., Effets sur le pancréas de l'injection de glucose chez le cobaye. <i>C. r. S. B.</i> , 1903, - 55, - 1288.	88.
788	LÉPINE J. & PARTURIER G., Action de l'insuline sur le syndrome basedowien. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 269.	356, 354.

789	LÉPINE R., Rapports entre le diabète et les lésions du pancréas. <i>C. r. & Mém. Soc. Sc. méd. Lyon</i> , 1889, - 196 & <i>Ly. m.</i> , 1889, - 308.	30.
790	LÉPINE R., Extirpation du pancréas et diabète. <i>C. r. & Mém. Soc. Sc. méd. Lyon</i> , 1889, - 214.	30.
791	LÉPINE R., Nouvelle théorie du diabète. <i>Ly. m.</i> , 1889, - 619.	14, 16, 22, 65, 71.
792	LÉPINE R., Sur la présence normale dans le chyle d'un ferment destructeur de sucre. <i>C. R.</i> , 1890, - 110, - 743.	93, 94.
793	LÉPINE R., Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. <i>A. m. e.</i> , 1891, - 3, - 222.	42, 387.
794	LÉPINE R., Diabète pancréatique expérimental. <i>Ly. m.</i> , 1893, - 415.	39.
795	LÉPINE R., Étiologie et pathogénie du diabète sucré. <i>R. M.</i> , 1894, - 14, - 891.	384.
796	LÉPINE R., Sur la glycosurie consécutive à l'ablation du pancréas. <i>C. R.</i> , 1895, - 121, - 457.	39.
797	LÉPINE R., Sur l'hyperglycémie et la glycosurie consécutives à l'ablation du pancréas. <i>Ibid.</i> , - 486.	41, 45.
798	LÉPINE R., Nécessité d'admettre l'intervention d'un élément rénal dans le diabète sucré. <i>II^e C. f. M. Bordeaux</i> , 1895 & <i>Semaine Médicale</i> , 1895, - 15, - 383.	44.
799	LÉPINE R., Récents travaux sur la pathogénie du diabète. <i>R. M.</i> , 1896, - 16, - 596.	R. G.
800	LÉPINE R., Sur l'exaltation des propriétés des organes au moyen du chauffage artificiel de ces organes. <i>C. r. S. B.</i> , 1899, - 51, - 399.	104, 364, 367, 384.
801	LÉPINE R., Bases physiologiques de l'étude pathogénique du diabète sucré. <i>R. M.</i> , 1900, - 20, - 595, 683, 760, 903 & 1902, - 22, - 659.	R. G.
802	LÉPINE R., Existe-t-il un diabète surrénal ? <i>R. M.</i> , 1906, - 36, - 537.	40.
803	LÉPINE R., Article : <i>Glycolyse</i> du <i>Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet</i> , 1907, - VII, - 499.	382.
804	LÉPINE R., <i>Le diabète sucré</i> , Paris (Alcan), 1909 (Pages 334 à 383 : Diabète pancréatique du chien).	R. G.
805	LÉPINE R., Récents travaux sur le diabète. Sur la sécrétion interne du pancréas. <i>R. M.</i> , 1910, - 30, - 420.	R. G.
806	LÉPINE R., <i>Le sucre du sang</i> , Paris (Alcan), 1921. Influence du pancréas sur la glycémie, p. 198.	R. G.
807	LÉPINE R. & BARRAL E., Sur le pouvoir glycolytique du sang et du chyle. <i>C. R.</i> , 1890, - 110, - 1314.	382, 386.

808	LÉPINE R. & BARRAL E., Sur la destruction du sucre dans le sang in vitro. <i>C. R.</i> , 1891, - 112, - 146.	382.
809	LÉPINE R. & BARRAL E., Sur le pouvoir glycolytique du sang chez l'homme. <i>C. R.</i> , 1891, - 112, - 604.	382.
810	LÉPINE R. & BARRAL E., De la glycolyse du sang circulant dans les tissus vivants. <i>C. R.</i> , 1891, - 113, - 118.	387.
811	LÉPINE R. & BARRAL E., Sur quelques variations du pouvoir glycolytique du sang et sur un nouveau mode de production expérimentale du diabète. <i>C. R.</i> , 1891, - 113, - 729.	384.
812	LÉPINE R. & BOULUD R., Influence favorisante de la lymphe du canal thoracique après l'excitation des nerfs du pancréas sur la fermentation alcoolique d'une solution sucrée. <i>C. r. S. B.</i> , 1900, - 52, - 723.	94, 439.
813	LÉPINE R. & BOULUD R., Sur les sucres du sang. <i>C. R.</i> , 1901, - 133, - 138.	43.
814	LÉPINE R. & BOULUD R., Sur les sucres du sang et leur glycolyse. <i>C. R.</i> , 1901, - 133, - 720.	382.
815	LÉPINE R. & BOULUD R., Destruction par le pancréas d'une substance empêchant la glycolyse. <i>Ly. m.</i> , 1902, - 98, - 5.	72, 393.
816	LÉPINE R. & MALTET L., Influence de la glycosurie produite par l'action du pancréas sur l'excrétion du chlorure de sodium. <i>C. r. S. B.</i> , 1902, - 54, - 404.	41.
817	LÉPINE R. & MARTZ F., Sur les effets produits par l'injection intra-veineuse, chez le chien, du suc de levure. <i>A. i. P. Th.</i> , 1899, - 6, - 99.	111.
818	LÉPINE R. & MARTZ F., De l'action favorisante exercée par le pancréas sur la fermentation alcoolique. <i>C. R.</i> , 1899, - 128, - 904.	104, 364.
819	LÉPINE R. & METROZ E., Sur la glycolyse dans le sang normal et dans le sang diabétique. <i>C. R.</i> , 1893, - 117, - 155.	382, 383, 419.
820	LEQUEUX M. P., WEILL A. & LAUDAT M., L'insuline dans les cas de vomissements incoercibles de la grossesse avec acidose grave. <i>Bull. Soc. Obst. & Gyn. de Paris</i> , 1924, - 13, - 348.	355.
821	LEREBoullet P., CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Insuline et diabète infantile. <i>Bull. Soc. Pédiatrie</i> , 1923, - 21, - 122 & 1924, - 22, - 201.	332.
822	LEREBoullet P., CHABANIER H., LOBO-ONELL C. & LEBERT M., Insuline et diabète sucré infantile. <i>XVII^e C. f. M. Bordeaux</i> , 1923, - 315.	332.
823	LEREBoullet P., LELONG M. & FROSSARD R., Un cas de diabète infantile traité par l'insuline avec accidents cutanés graves : l'érythrodermie œdémateuse insulinique. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 48, - 1184.	332, 346.

824	LESCHKE E., Ueber die Wirkung des Pankreasextraktes auf pankreasdiabetische und auf normale Tiere. <i>Arch. für Anat. & Phys.</i> , 1910, - 401.	28, 116.
825	LESNE & DREYFUS, A propos de la pancréatectomie expérimentale chez le chien. <i>C. r. S. B.</i> , 1906, - 58, - 528.	35.
826	LESNE & DREYFUS, Du rôle du pancréas dans le diabète sucré. <i>Bull. méd.</i> , 1907, - 56, - 649.	R. G.
827	LESSER E. J., Die Beeinflussung der endozellularen Wirksamkeit der Leberdiastase durch Pankreasextirpation. <i>B. Z.</i> , 1913, - 55, - 355.	376, 397, 398.
828	LESSER E. J., Ueber das Wesen des Pankreasdiabetes. Die Aenderung der diabetischen Wirksamkeit der Leber und die Unbeeinflussbarkeit des glykolytischen Fähigkeit des Muskels durch Pankreasextirpation beim Frosch. <i>B. Z.</i> , 1920, - 103, - 1 & <i>M. m. W.</i> , 1920, - 302.	29, 48, 50, 376, 397.
829	LESSER E. J., Die feinere Vorgänge bei der Zuckerbildung in der Leber und die Theorie des Pankreasdiabetes. <i>XI^e C. i. P. Edimbourg</i> , 1923.	398.
830	LESSER E. J., Der Gazwechsel der Maus nach Injektion von Zuckerlösungen und Insulin. <i>B. Z.</i> , 1924, - 153, - 39.	291, 410.
831	LESSER E. J., <i>Die innere Sekretion des Pankreas</i> . Iéna (G. Fischer), 1924.	R. G.
832	LESSER E. J. & ZIPF K., Sind pankreasdiabetische Lebern Adrenalin empfindlich? <i>B. Z.</i> , 1923, - 140, - 435.	398.
833	LEVENE P. A. & MEYER J. M., On the combined action of muscle plasma and pancreas extract on glucose and maltose. <i>J. B. Ch.</i> , 1911, - 9, - 97 & 1912, - 11, - 346.	393.
834	LEVINE V. E. & KOLARS J. J., The effect of insulin on the morphological blood picture. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1924, - 22, 169.	266, 273.
835	LÉVY-FRANKEL A., JUSTER E. & LACROIX R., Traitement du rhumatisme par l'insuline. <i>Journ. de méd. de Paris</i> , 1924, - 43, - 907.	357.
836	LEWASCHEW S. W., Ueber eine eigentümliche Veränderung der Pankreaszellen warmblütiger Tiere bei starker Absonderungstätigkeit der Drüse. <i>Arch. für mikr. Anat.</i> , 1886, - 26, - 963.	80.
837	LEWIS J. T., Action de l'insuline sur les rats privés de surrénales. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1118.	449.
838	LEYTON O., The treatment of diabetes mellitus. <i>B. m. J.</i> , 1923, - 1, - 707.	352.
839	LEYTON O., Treatment of diabetes mellitus with insulin. <i>Lanc.</i> , 1923, - 11, - 1125.	339, 351.
840	LION G., CHARANIER H. & MINVIELLE B., Un cas de coma diabétique traité et guéri par l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 40, - 110.	335.

841	LISSE A., Traitement du diabète par les lavements de pan-créas. <i>P. M.</i> , 1896, - I, - 24.	112.
842	LITTLE J. T., LEVINE V. E. & BEST C. H., The occurrence of hypoglycemia-producing substance in bacteria. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxxvii (Proc.).	153, 154, 162.
843	LOCKE A. & HIRSCH E. F., The fractionation of insulin protein by electrodialysis. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1913.	171, 184.
844	LOEFFLER W., Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. <i>S. m. W.</i> , 1923, - 4, - 901.	R. G.
845	LOENING R., Ueber Organotherapie des Diabetes mellitus. <i>B. k. W.</i> , 1921, - 614 & <i>V. C. M.</i> , Wiesbaden, 1921.	127.
846	LOENING K. & VAHLEN E., Ueber Organotherapie bei Diabetes mellitus. <i>D. m. W.</i> , 1922, - 217.	127.
847	LOEWI O., Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. <i>W. k. W.</i> , 1907, - 782.	145.
848	LOMBROSO U., D'une action interne du pancréas pour l'utilisation des graisses. <i>C. r. S. B.</i> , 1904, - 56, - 74.	29, 61.
849	LOMBROSO U., De l'influence des phénomènes lipolytiques dans l'absorption des graisses chez les chiens dépancréatés. <i>Ibid.</i> , - 396.	29, 62.
850	LOMBROSO U., Observations histologiques sur la structure du pancréas du chien et du pigeon après ligature et résection des conduits pancréatiques. <i>Ibid.</i> , - 610 & <i>J. d. P. P.</i> , 1905, - I.	85.
851	LOMBROSO U., Sugli elementi che partecipano alla funzione interna del pancreas. <i>A. d. F.</i> , 1906, - 3, - 215.	80.
852	LOMBROSO U., Zur Frage über die innere Funktion des Pankreas mit besonderer Rücksicht auf den Fettstoffwechsel. <i>A. P. P.</i> , 1907, - 56, - 357.	29, 62, 63.
853	LOMBROSO U., Sugli elementi che componio la funzione interna del pancreas. <i>Arch. farm.</i> , 1908, - 5, - 193.	80.
854	LOMBROSO U., Kann das nicht in dem Darm sezernierende Pankreas auf die Nährstoffresorption einwirken? <i>A. P. P.</i> , 1908, - 60, - 99.	62.
855	LOMBROSO U., <i>La secrezione interna del pancreas</i> . Tommasi, 1909.	62, 80.
856	LOMBROSO U., Die Gewebeelemente, welche die innere Funktion des Pankreas besorgen. <i>E. P.</i> , 1910, - 9, - I.	28, 49, 68, 80, 90.
857	LOMBROSO U., Ueber die enzymatische Wirkung von Blut auf Glykose. <i>Atti Acad. di Lincei.</i> , 1916, - III, - 25, - 41, - IV, - 25, - 83 & V, - 25, - 115.	384.
858	LOMBROSO U., Sur le métabolisme des graisses. Les acides gras supérieurs dans les organes en autolyse. Sur le compor-	29, 49, 62, 63.

	tement des acides gras dans le foie et dans le poumon des chiens dépancréatés. Action du pancréas sur le métabolisme des graisses. <i>A. i. Ph.</i> , 1923, - 22, - 137.	
859	LOMBROSO U., Sulla cosiddetta insulina e le condizioni della sua azione. <i>Real. Accad. Peloritana. Messina.</i> , 1923, juin.	384.
860	LOMBROSO U., Sur le métabolisme des graisses. Action de l'insuline et des perfusats de pancréas in vivo et in vitro sur la lipodière du foie en autolyse aseptique de chiens dépancréatés. <i>A. i. Ph.</i> , 1924, - 23, - 321.	29, 49, 62, 316.
861	LOMBROSO U. & MIRABILE G., Influence de l'âge sur l'infiltration adipeuse du foie de jeunes chiens dépancréatés. <i>A. d. F.</i> , 1923, - 21, - 235.	29, 49.
862	LOMBROSO U. & SACERDOTE A., Sulla modificazioni istologiche del pancreas di coniglio dopo la ligature del ducto di Wirsung. <i>Rend. Cont. Acad. di Lincei.</i> , 1908, - 17.	85.
863	LORAND A., Les rapports du pancréas avec la thyroïde. <i>C. r. S. B.</i> , 1904, - 56, - 488.	71, 452.
864	LÖWE W., Ueber Versuche mit Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 332.	212.
865	LÖWE W., Nochmals zur Kritik der Kanincheneinheit des Insulins. <i>Ibid.</i> , - 711.	212.
866	LUNDBERG E., Diabète, tuberculose et formation extra-pancréatique d'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 418.	152.
867	LUNDSGAARD C., Insulin. <i>U. f. L.</i> , 1923, - 85, - 201.	R. G.
868	LUNDSGAARD C. & HOLBØLL S. A., Action de l'insuline et du tissu musculaire sur le glucose in vitro. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1108 & <i>U. f. L.</i> , 1924, - 86, - 591.	321, 323, 424, 437.
869	LUNDSGAARD C. & HOLBØLL S. A., The effect of insulin and muscle tissue on glucose in vitro. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 62, - 453.	321, 323, 328, 417, 424, 437.
870	LÜTHJE H., Zur Frage der Zuckerbildung im tierischen Organismus. <i>M. m. W.</i> , 1902, - 49, - 1601.	62.
871	LÜTHJE H., Die Zuckerbildung aus Eiweiss. <i>D. A. k. M.</i> , 1904, - 79, - 499.	60, 62.
872	LÜTHJE H., Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiss. <i>P. A.</i> , 1905, - 106, - 166.	60, 62.
873	LUTZ O., Ueber Insulinbehandlung bei schwerem Diabetes. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 71, - 638.	R. G.
874	LUX A., Insulin und Diabetes. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 36, - 297.	R. G.
875	LYMANN R. S., NICHOLLS E. & MAC CANN W. S., The respiratory exchange and blood sugar curves of normal and diabetic subjects after epinephrin and insulin. <i>J. ph. ex. Ther.</i> , 1923, - 21, - 343.	245, 246, 255, 260, 288, 295, 307, 311, 407.

876	LYON D. M., Observations on the use of insulin. <i>Lanc.</i> , 1924, II, - 158.	260, 340.
877	MAC CALLUM W. G., The internal secretion of the pancreas. <i>J. A. M. A.</i> , 1911, - 56, - 655.	451.
878	MAC CANN W. S., HANNON R. R. & DOOD K., The use of the pancreatic extract, insulin, in the treatment of diabetes mellitus. <i>B. H. A.</i> , 1923, - 34, - 205.	339.
879	MAC CARTHY E. R. & OLMSTEAD H. C., The influence of pancreas perfusate on pancreatic diabetes. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 65, - 252.	107, 132.
880	MAC CLURE C. W., VINCENT B. & PRATT J. H., The absorption of fat in partially and in completely depancreatized dog. <i>A. J. P.</i> , 1916, - 42, - 596 & <i>J. e. M.</i> , 1917, - 25, - 381.	63.
881	MAC CORMICK N. A. & MACLEOD J. J. R., Influence of insulin on glycogen formation in normal animals. <i>Trans. Roy. Soc. of Canada</i> , 1923, - 17, - V, - 631.	277, 401.
882	MAC CORMICK N. A., MACLEOD J. J. R., NOBLE E. C. & O'BRIEN K., The influence of the nutritional condition of the animal on the hypoglycemia produced by insulin. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - 234.	204, 207, 209, 235, 426.
883	MAC CORMICK N. A., MACLEOD J. J. R. & O'BRIEN K., Possible control of the internal secretion of insulin by the vagus nerve. <i>Trans. Roy. Soc. of Canada</i> , 1923, 17, - V, - 57.	365.
884	MAC CORMICK N. A., MACLEOD J. J. R., O'BRIEN K. & NOBLE E. C., Experiments on the mechanism of action of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 389 (Proc.).	224, 404, 407, 416.
885	MAC CORMICK N. A. & NOBLE E. C., Insulin from fish. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - XXIX (Proc.).	149.
886	MAC CORMICK N. A., NOBLE E. C., O'BRIEN K. & MACLEOD J. J. R., The behaviour of glycogen in normal and hyperglycemic animals injected with insulin. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 144 (Proc.).	277, 401.
887	MAC GUIRE G. & FALK K. G., The influence of insulin on the glucose-fermenting action of bacillus coli. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 60, - 489.	319.
888	MACKENSIE W., The treatment of diabetes mellitus by means of pancreatic juice. <i>B. m. J.</i> , 1893, - I, - 63.	112.
889	MACKENSIE W., The suprarenal system and carbohydrate metabolism. <i>A. i. M.</i> , 1917, - 19, - 593.	447.
890	MACLEAN F. C., The present status of insulin therapy in diabetes. <i>China Med. Journ.</i> (Shanghai), 1923, - 37, - 205.	144.
891	MACLEAN H., On the present position of diabetes and glycosuria with observations on the new insulin treatment. <i>Lanc.</i> , 1923, - I, - 1039.	R. G.

892	MACLEAN H., The treatment of diabetes with insulin. <i>Lanc.</i> , 1923, - II, - 829.	245, 341, 346
893	MACLEAN H., Insulin. <i>Chemical News</i> , 1924, - 129, - 142, - 163, - 176 & 191.	223, 229.
894	MACLEAN H., Insulin. <i>Nature</i> , 1924, - 114, - 33.	R. G.
895	MACLEAN H. & SMEDLEY I., The behaviour of the diabetic heart towards sugar. <i>J. o. P.</i> , 1912, - 45, - 470.	388, 391.
896	MACLEOD J. J. R., Insulin and diabetes. A general statement of the physiological and therapeutic effects of insulin. <i>B. m. J.</i> , 1922, - II, - 833.	310.
897	MACLEOD J. J. R., Pancreatic extract and diabetes. <i>Can. med. A. J.</i> , 1922, - 12, - 423.	140, 205, 207.
898	MACLEOD J. J. R., Insuline et progrès réalisés pour en assurer une fabrication effective. <i>Ibid.</i> , - 899.	139.
899	MACLEOD J. J. R., The source of insulin. A study of the effect produced on blood sugar of extracts on the pancreas and principal islets of fishes. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 149.	79, 123, 148, 363.
900	MACLEOD J. J. R., Insulin. <i>XI^e C. i. P. Edinbourg</i> , 1923.	R. G.
901	MACLEOD J. J. R., Insulin and its value in medicine. <i>Lanc.</i> , 1923, - II, - 591.	R. G.
902	MACLEOD J. J. R., <i>The antidiabetic function of the pancreas and the successful isolation of the antidiabetic hormon.</i> London (Kimpton), 1924.	R. G.
903	MACLEOD J. J. R., The nature of control of the metabolism of carbohydrates in the animal body. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 45.	268, 276, 309, 311.
904	MACLEOD J. J. R., Insulin. <i>P. R.</i> , 1924, - 4, - 21.	R. G.
905	MACLEOD J. J. R. & ALLAN F. N., Effect of insulin on the metabolism of normal dogs. <i>Trans. Roy. Soc. of Canada</i> , 1923, - 17, - V, - 47.	269, 298, 411.
906	MACLEOD J. J. R., BANTING F. G., BEST C. H., COLLIP J. B., CAMPBELL W. R., FLETCHER A. A. & NOBLE E. C., Effects produced on diabetes by extracts of pancreas. <i>J. A. M. A.</i> , 1922, - 79, - 71.	306, 329.
907	MACLEOD J. J. R., BANTING F. G. & WILDER R. N., Pancreatic gland preparations. I. Physiology. II. Pharmacologic action of insulin. III. Application in internal medicin. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1077.	R. G.
908	MACLEOD J. J. R. & ORR M. D., Observations on the physiological assay of insulin. <i>J. lab. cl. med.</i> , 1924, - 9, - 591.	202, 209.
909	MACLEOD J. J. R. & ORR M. D., Pharmacological assay of insulin. <i>J. ph. e. Th.</i> , 1924, - 23, - 137 (Proc.).	202, 203, 204, 205, 209.
910	MACLEOD J. J. R. & PEARCE R. G. V., Ueber das Verschwinden der Glucose aus dem Blut normaler und pancreasloser Hunde nach Entfernung der Unterleibsorgane. <i>A. J. P.</i> , 1913, - 32, - 184 et <i>C. P.</i> , 1913, - 26, - 93.	286, 389.

911	MACLEOD J. J. R. & PEARCE R. G. V., Further observation on the rate at which sugar disappears from the blood of eviscerated animals. <i>A. J. P.</i> , 1914, - 33, - 378.	286, 389.
912	MAC PHEDRAN A. & BANTING F. G., Insulin in the treatment of severe diabetes. <i>Internat. Clin.</i> , 1923, - 2, - 1.	261.
913	MAC PHEDRAN A. & BANTING F. G., Insulin in the treatment of severe diabetes. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1726.	261, 351.
914	MAGENTA M. A. & BIASOTTI A., Accion de algunas substancias sobre el efecto de la insulina. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 600, et Action de quelques substances glycémiantes sur les effets de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1125.	230, 257, 259, 374, 453, 456.
915	MAGENTA M. A. & BIASOTTI A., Accion de algunas substancias sobre la hypoglicemia de la insulina. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 192 et Action de quelques substances sur les effets hypoglycémiantes de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 249.	230, 374.
916	MAGNUS LEVY A., Das Insulin Problem und die Theorie des Diabetes. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 494.	401, 411.
917	MAHLER P., Zür Insulindosierung bei leichten Diabetikern. <i>M. K.</i> , 1924, - 20, - 376.	332.
918	MAHLER P. & PASTERNY K., Klinische Beobachtungen über Insulinwirkung beim Diabetes mellitus. <i>M. K.</i> , 1924, - 20, - 335.	338, 353.
919	MAIGNON F., Du rôle des graisses dans la glycogénie chez les sujets sains et les diabétiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1908, - 64, - 671.	62.
920	MAJOR R. H., The treatment of diabetes mellitus with insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1597.	45, 268.
921	MAJOR R. H., Xanthoma diabeticorum. <i>B. H. h.</i> , 1924, - 35, - 27.	268, 333.
922	MALEOVATI P., Ricerche sulla riserva alcalina del sangue durante la terapia insulinica del diabete. <i>Boll. Soc. med. chir. di Pavia.</i> , 1924, - 36, - 493.	309.
923	MANN F. C., Studies on the physiology of the liver. I. Technic and general effect of removal. <i>A. J. P.</i> , 1921, - 55, - 285.	231, 240, 242, 379, 380.
924	MANN F. C., The respiratory quotient and basal metabolism following removal of the liver and glucose injection. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 397.	379, 380.
925	MANN F. C., BOLLMANN J. L. & MAGATH T. B., The effects of insulin in some of the lower vertebrates. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 115 (Proc.).	248, 249, 250.
926	MANN F. C. & MAGATH T. B., Studies on the physiology of the liver. II, The liver as a regulator of the glucose concentration of the blood. <i>A. J. P.</i> , 1921, - 55, - 285.	379, 380.

927	MANN F. C. & MAGATH T. B., Studies on the physiology of the liver. I. The effect of removal of the liver on the blood sugar content. <i>A. i. M.</i> , 1922, - 30, - 73.	231, 242, 379, 380.
928	MANN F. C. & MAGATH T. B., Studies on the physiology of the liver. II. The effect of administration of glucose in the condition following total extirpation of the liver. <i>Ibid.</i> , - 171.	231, 240, 379.
929	MANN F. C. & MAGATH T. B., A further study of the effect of total removal of the liver. <i>A. J. P.</i> , 1922, - 59, - 484.	240, 242, 379, 380.
930	MANN F. C. & MAGATH T. B., Studies on the physiology of the liver. The effect of total removal of the liver after pancreatectomy on the blood sugar level. <i>A. i. M.</i> , 1923, - 31, - 797.	379, 380.
931	MANN F. C. & MAGATH T. B., The effect of insulin on the blood sugar following total and partial removal of the liver. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 65, - 403.	379, 381, 399.
932	MARAÑON G., Previos comentarios sobre la insulina. <i>El Siglo medico</i> (Madrid), 1923, - 3637.	R. G.
933	MARCUSE W., Ueber die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. <i>Z. k. M.</i> , 1894, - 26, - 225 et <i>Arch. f. Anat. & Phys. (Phys.)</i> , 1894, - 539.	28, 50, 378.
934	MARINO S., Il diabete zuccherino ed il suo trattamento con l'insulina. <i>Policlínico</i> , 1923, - 30, - 1193.	R. G.
935	MARKOWITZ J., The blood diastase in diabetic animals treated with insulin. <i>Trans. Roy. Soc. Canada.</i> , 1924, - 18, - V, - 141.	398.
936	MARRIOTT W. Mc K., The food requirements of mal nourished infants, with a note on the use of insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 600.	357.
937	MARSHALL A. L., Treatment of diabetes by pancreatic extract. <i>B. m. J.</i> , 1893, - I, - 743.	112.
938	MARTINA, <i>Mediz. Verein in Greiswald</i> , <i>D. m. W.</i> , 1908, - 45.	98.
939	MARTINOTTI C., Sulla estirpazione del pancreas. <i>Giorn. della R. Acad. di Med. dei Torino</i> , 1888, - 348.	12, 24.
940	MARTINOTTI C., Sui fenomeni consecutivi all' estirpazione totale e parziale del pancreas. <i>Ibid.</i> , - 383.	12, 24.
941	MARTZ F., Recherches expérimentales sur la physiologie du foie au moyen de circulations artificielles à travers le foie et le pancréas. <i>T. M.</i> , Lyon, 1897.	106, 133, 279, 372, 396.
942	MASELLI D., Insulina e sistema nervosovegetativo. <i>Policlínico</i> , 1924, - 31, - 44.	302, 303.
943	MASSE L. & AUBERTIN E., Interventions chirurgicales chez les diabétiques; préparation par les cures d'insuline. <i>J. med. Bord.</i> , 1924, - 206.	333.
944	MATTHES, Ueber Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 487.	433.

945	MATTILL H. A., PIPER H. A., KIMBALL C. P. & MURLIN J. R., Chemical and physical properties of insulin. <i>XI^e C. I. P. Edimbourg</i> , 1923.	159, 165, 188, 190, 196.
946	MATTON M., Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires et la température du lapin. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 361.	290, 295, 407.
947	MAURIAC P., L'insuline en chirurgie. <i>Revue de Laryng., d'Ot. & de Rhin.</i> , 1924, - 15, - 501.	333.
948	MAURIAC P. & AUBERTIN E., De l'utilité de l'insuline en médecine expérimentale et en chirurgie. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 213.	32 (note), 333.
949	MAURIAC P. & AUBERTIN E., De l'importance du facteur individuel dans l'évolution du diabète expérimental par dépancréatisation et dans l'action de l'insuline. <i>Ibid.</i> , - 1046.	260, 318.
950	MAURIAC P. & AUBERTIN E., De l'influence du chloroforme, de l'éther, de la chloralose sur l'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 36.	256.
951	MAURIAC P. & AUBERTIN E., De l'influence de l'atropine sur l'action de l'insuline. <i>Ibid.</i> , - 38.	430, 257, 374.
952	MAURIAC P. & AUBERTIN E., Etude de la glycolyse in vitro chez le chien normal et dépancréaté, avant et après l'injection d'insuline. <i>Ibid.</i> , - 551.	321, 383, 385, 393.
953	MAURIAC P. & AUBERTIN E., Etude de la glycolyse in vivo par le dosage du sucre sanguin artériel et veineux de certains organes, avant et après injection d'insuline. <i>Ibid.</i> , - 554.	285, 312, 390, 391.
954	MAURIAC P., PIECHAUD F. & AUBERTIN E., De quelques cas de diabète traités par l'insuline. <i>J. med. Bord.</i> , 1923, - 959.	330.
955	MAURIAC P., PIECHAUD F., SERVANTIE L. & AUBERTIN E., Indications et valeur pratique du traitement du diabète par l'insuline. <i>XVII^e C. f. M., Bordeaux</i> , 1923, - 319.	330.
956	MAURIAC P., PIECHAUD F., SERVANTIE L. & AUBERTIN E., Contribution à l'étude du traitement du diabète par l'insuline. <i>J. med. Bord.</i> , 1923, - 593.	330, 333.
957	MAURIAC P., PIECHAUD F., AUBERTIN E. & SERVANTIE L., Indications et résultats du traitement du diabète par l'insuline. <i>Ibid.</i> , - 1924, - 167.	330.
958	MAURIAC P. & SERVANTIE L., Le pouvoir glycolytique du sang mesuré in vitro. <i>C. r. S. B.</i> , 1921, - 85, - 1067.	383.
959	MAURIAC P. & SERVANTIE L., Le pouvoir glycolytique comparé des organes. <i>C. r. S. B.</i> , 1922, - 86, - 552.	384.
960	MAXWELL L. C., BLATHERWICK L. R. & SANBURN W. D., The absorption of insulin from the alimentary canal. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 70, - 351.	218.
961	MAYER A., Ablation des surrénales et diabète pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1908, - 51, - 219.	447.

962	MAZOCCO P. & MORERA B., Action de l'insuline sur la composition du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 30 et <i>R. As. med. A.</i> , 1924, - 37, - 50.	269, 270, 271, 275.
963	MENDEL B., WITTGENSTEIN A. & WOLFFENSTEIN E., Ueber die perlinguale Applikation des Insulins. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 470 & 2341.	220.
964	MERING J. (VON) & MINKOWSKI O., Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. <i>C. k. M.</i> , 1889, - 23, - 393 & 62 ^e <i>Versammlung deutscher Naturforscher & Aertze in Heidelberg</i> , 1889.	12, 20, 39, 40, 41, 48, 58, 64, 66.
965	MERING J. (VON) & MINKOWSKI O., Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. <i>A. P. P.</i> , 1890, - 26, - 371.	20, 24, 38, 39, 40, 49, 60, 65, 71.
966	MERKLEN PR., WOLFF M. & KATSER G., Goitre exophtalmique; poussées concomitantes d'hyperthyroïdie et de diabète parallèlement améliorées par l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 40, - 1394.	356, 454.
967	MEYENBURG H., Morphologisches zum Insulin-Problem. <i>S. m. W.</i> , 1924, - 5, - 1121.	79, 278, 381.
968	MEYER J. (DE), Glycolyse. Hyperglycémie. Glycosurie et diabète. <i>A. i. P.</i> , 1908, - 10, - 773.	37, 38, 127, 384, 436.
969	MEYER J. (DE), Recherches sur le diabète pancréatique. Inhibition de la sécrétion interne du pancréas par un sérum. <i>A. i. Ph.</i> , 1909, - 7, - 317.	38, 68, 127.
970	MEYER J. (DE), Nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le foie, appliquée à l'étude de la glycogénie hépatique. <i>A. i. Ph.</i> , 1909, - 8, - 204.	280, 397, 400.
971	MEYER J. (DE), Sur les relations entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. <i>Ibid.</i> , - 9, - 101.	397, 399, 426.
972	MEYER J. (DE), Recherches sur la signification et la valeur de la sécrétion interne du pancréas. <i>T. M.</i> , Liège, - 1910.	38, 58, 68, 96, 106, 127, 133, 373, 384, 397, 426.
973	MICHAUD L., Ueber den Kohlehydratstoffwechsel bei Hunden mit Eckscher Fistel. <i>V. 28^e C. M.</i> , 1911, - 561.	443.
974	MINKOWSKI O., Ueber die Folgen partieller Pankreasexstirpation. <i>C. k. M.</i> , 1890, - 5, - 81.	25, 50, 51.
975	MINKOWSKI O., Weitere Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. <i>B. k. W.</i> , 1892, - 90.	22, 26, 27, 28, 65, 71, 73, 386, 406.
976	MINKOWSKI O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. <i>A. P. P.</i> , 1893, - 31, - 167.	27, 38, 39, 40, 44, 47, 48, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 64, 65, 73, 74, 114, 416, 426.

977	MINKOWSKI O., Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. <i>V. 14^e C. M. Wiesbaden</i> , - 1896, - 149.	452.
978	MINKOWSKI O., Bemerkungen über den Pankreasdiabetes zur Abwehr gegen Eduard Pflüger. <i>A. P. P.</i> , 1905, - 53, - 331.	60, 63.
979	MINKOWSKI O., Die Totalexstirpation des Duodenum. <i>A. P. P.</i> , 1908, - 58, - 271.	68.
980	MINKOWSKI O., Zur Kenntnis der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch. <i>A. P. P.</i> , 1908. Suppl. 395.	66.
981	MINKOWSKI O., Die neueren Anschauungen über den Diabetes mellitus. <i>M. K.</i> , 1911, - 27, - 1031.	R. G.
982	MINKOWSKI O., Zur Insulinbehandlung des Diabetes. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1107.	436.
983	MINKOWSKI O., Ueber die bisherigen Erfahrungen mit der Insulinbehandlung des Diabetes. <i>Th. G.</i> , 1924, - 6.	R. G.
984	MOHR L., Untersuchungen über den Diabetes mellitus. <i>Z. e. P.</i> , 1907, - 4, - 910.	45, 46, 47, 56, 61, 62.
985	MOHR L. & VAHLEN E., Versuche mit Metabolin an diabetischen Hunden. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1914, - 90, - 198.	127.
986	MOLONEY P. J. & FINDLAY D. M., Concentration of insulin by adsorption on benzoic acid. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 57, - 359.	166, 185.
987	MOLONEY P. J. & FINDLAY D. M., Chemical properties of insulin. <i>Trans. Roy. Soc. Canada</i> , 1923, - 17, - V. - 77.	184, 188, 190, 191.
988	MONOD G., Quelques considérations à propos des récents travaux canadiens sur le traitement du diabète par l'extrait actif des îlots de Langerhans. <i>Bull. Soc. Thérapeutique</i> , 1922, - 27, - 284.	330.
989	MONTUORI A., Sull' azione glico-inibitrice del secreto pancreatico. <i>Rif. med.</i> , 1895, - 11, - 220 & 230 - & Sur l'action glyco-inibitrice de la sécrétion pancréatique. <i>A. i. B.</i> , 1895, - 24, - 281.	96, 117, 369, 376, 396, 399.
990	MONTUORI A., Sull' importanza del fegato nella produzione del diabete pancreatico. <i>Gaz. osp.</i> , 1895, - 16, - 555 & Sur l'importance du foie dans la production du diabète pancréatique. <i>A. i. B.</i> , 1896, - 25, - 122.	376, 378, 396.
991	MOORE H. F., Insulin and diabetes. The present position. <i>Lanc.</i> , 1923, - I, - 715.	R. G.
992	MOORHOUSE W. H. K., PATTERSON S. W. & STEPHENSON M., Eine Untersuchung über den Stoffwechsel bei experimentellen Diabetes. <i>B. Z.</i> , 1915, - 79, - 171.	47, 61.
993	MORAT J. & DUFOUR, Les nerfs glycosécréteurs. <i>A. d. P.</i> , 1894, - 6, - 631.	364.
994	MOSCHINI A., Influenza della glicosamina sopra la ipoglicemia da insulina. <i>Boll. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 36, - 353.	240.

- & Influence de la glycosamine sur l'hypoglycémie par l'insuline. Possibilité de la transformation de la glycosamine en glucose dans l'organisme. *A. i. B.*, 1924, - 74, - 117.
- 995 MOSCHINI A., Azione di alcuni monosaccaridi e disaccaridi, somministrati per via gastrica, sulla ipoglicemia da insulina. *Boll. Soc. med. chir. di Pavia*, 1924, - 36, - 393 & Action de quelques monosaccharides et disaccharides, administrés par voie gastrique, sur l'hypoglycémie par l'insuline. *A. i. B.*, 1924, - 74, - 126. 240.
- 996 MOURET J., Dégénérescence du pancréas, chez le lapin, consécutive à la ligature du canal de Wirsung. *C. r. S. B.*, 1895, - 47, - 33. 83.
- 997 MOURET J., Lésions du pancréas produites par l'injection d'huile dans le canal de Wirsung suivie de la ligature de ce canal. *Ibid.*, - 132. 83, 86.
- 998 MOURET J., De la sclérose des greffes du pancréas chez le chien. *Ibid.*, - 201. 66, 83.
- 999 MOURIQUAND G., Le diabète et l'insuline. *Journ. de méd. de Lyon*, 1924, - 5, - 1. R. G.
- 1000 MOZOTOWSKI W., Sur la nature du sucre sanguin. *C. r. s. B.*, 1924, - 90, - 311. 423.
- 1001 MÜLLER E. F., LEWIS M. J. & MYERS C. M., The relation of adrenalin to the action of insulin upon the blood sugar content. *Pr. S. ex. biol. med.*, 1924, - 22, - 142. 255.
- 1002 MÜLLER E. F., Die Bedeutung der Haut für die Insulinwirkung. *M. m. W.*, 1924, - 813. 221.
- 1003 MÜLLER E. F. & CORBITT, Insulin and the skin. *J. lab. cl. med.*, 1924, - 9, - 608. 221.
- 1004 MÜLLER O. & GÄNSSLEN M., Zur Theorie des Diabetes mellitus. *M. m. W.*, 1924, - 167. 392.
- 1005 MURLIN J. R., Properties and methods of preparation of the antidiabetic substance (glycopyron) generated by the pancreas. *Pr. S. ex. biol. med.*, 1922, - 20, - 70. 108.
- 1006 MURLIN J. R., Progress in the preparation of pancreatic extracts for the treatment of diabetes. *End.*, 1923, - 7, - 519. 370.
- 1007 MURLIN J. R., Administration of insulin by alimentary tract. *A. J. P.*, 1925, - 72, - 191 (Proc). 218.
- 1008 MURLIN J. R., CLOUGH H. A., GIBBS C. B. F. & STONE N. C., Extraction of antidiabetic substance by perfusion of pancreas. II. Influence of acid perfusates upon the blood sugar, D/N ratio and respiratory metabolism of depancreatized dogs. *A. J. P.*, 1923, - 64, - 348. 107, 370.
- 1009 MURLIN J. R., CLOUGH H. A., GIBBS C. B. F. & STOKES A. M., Aqueous extracts of pancreas. Influence on the carbohydrate metabolism of depancreatized animals. *J. B. Ch.*, 1923, - 56, - 252. 129, 163, 217.

1010	MURLIN J. R., CLOUGH H. A. & STOKES A. M., Extraction of antidiabetic substance by perfusion of pancreas. I. The influence of neutral or alkaline perfusates on the respiratory metabolism of depancreatized animals. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 64, - 330.	107.
1011	MURLIN J. R. & KRAMER B., The influence of pancreatic and duodenal extracts on the glycosuria and the respiratory metabolism of depancreatized dogs. <i>J. B. Ch.</i> , 1913, - 15, - 365.	47, 116, 118, 129, 133.
1012	MURLIN J. R. & KRAMER B., Pancreatic diabetes in the dog. The influence of alkali and acid upon the glycosuria and hyperglycemia. <i>J. B. Ch.</i> , 1916, - 27, - 481.	117.
1013	MURLIN J. R. & KRAMER B., The influence of alkali on the respiratory metabolism after total and partial pancreatectomy. <i>J. B. Ch.</i> , 1916, - 27, - 517.	53, 117, 133.
1014	MURLIN J. R., KRAMER B. & SWEET J. E., The influence of pancreatic extracts without the aid of alkali upon the metabolism of depancreatized animals. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 19.	133.
1015	MURLIN J. R., SUTTER CL., ALLEN R. S. & PIPER H. A., Some favorable effects from the alimentary administration of insulin. <i>End.</i> , 1924, - 8, - 331 & <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 338.	218, 219.
1016	NASH T. P. Insulin and phloridzin diabetes. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 453.	298.
1017	NAUNYN B., <i>Der Diabetes mellitus</i> . Nothnagels Handbuch. 1898.	49.
1018	NEEDHAM J., SMITH W. & WINTER L. B., Insulin and inositol. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - LXXXII (Proc.).	282, 404.
1019	NETHELBAU E., Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Zuckerbildung im diabetischen Organismus. <i>M. m. W.</i> , 1902, - 59, - 917.	61.
1020	NEUBERG C. & GOTTSCHALK A., Quantitative Untersuchungen über die Bildung und Herkunft des Acetaldehyds im intermediären Zellstoffwechsel der Warmblüter. <i>B. Z.</i> , 1924, - 146, - 164.	326, 430.
1021	NEUBERG C., GOTTSCHALK A. & STRAUSS H., Das Eingreifen von Insulin in Abbauvorgänge der tierischen Zelle. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 49, - 1407.	326, 412, 430.
1022	NEWBURG L. H. & ARBOR, Does insulin increase tolerance? <i>Boston med. surg. Journ.</i> , 1924, - 190, - 351.	R. G.
1023	NISHI N., Ueber Glykogenbildung in der Leber pankreas-diabetischer Schildkröten. <i>A. P. P.</i> , 1910, - 62, - 170.	28, 376, 400.
1024	NITZESCU I. I., Ueber den Einfluss der ultravioletten und X Strahlen auf das Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 2343.	190.
1025	NITZESCU I. I. & COSMA I., L'insuline et les oxydases du muscle. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1077.	325, 414.

1026	NITZESCU I. I. & MANGIUCA I., Action de l'insuline sur l'équilibre hémoglobulaire. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 1347.	265.
1027	NITZESCU I. I., & NICOLAU G., L'action de l'insuline sur la sécrétion du lait. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1462.	305.
1028	NITZESCU I. I. & POPESCU-INOTESTI C., L'insuline et le sucre protéidique du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 1403.	265, 404.
1029	NITZESCU I. I. & POPESCU-INOTESTI C., L'insuline et la glycolyse. <i>Ibid.</i> , - 90, - 534.	321, 385.
1030	NITZESCU I. I. & POPESCU-INOTESTI C., L'insuline et le sucre protéidique dans le diabète expérimental. <i>Ibid.</i> , - 536.	44, 265.
1031	NITZESCU I. I., POPESCU-INOTESTI C. & CADARIU I., L'insuline et la cholestérinémie. La cholestérinémie dans le diabète expérimental. <i>Ibid.</i> , - 538.	45, 268, 309.
1032	NIXON J. A., Insulin and diabetes. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 53.	345.
1033	NOBÉCOURT P., Deux observations d'enfants diabétiques. Étude de la tolérance aux hydrates de carbone. Traitement par l'insuline. <i>Progrès médical</i> , 1923, - 641.	332.
1034	NOBÉCOURT P., Le poids des enfants diabétiques traités par l'insuline. <i>Bull. Soc. Pédiatrie</i> , 1924, - 22, - 366.	332.
1035	NOBLE E. C. & MACLEOD J. J. R., The influence of sugars and other substances on the toxic effects of insulin. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 64, - 547.	240.
1036	NOBLE E. C. & MACLEOD J. J. R., Does insulin influence the glycogenic function of the perfused liver of the turtle? <i>J. o. P.</i> , 1923, - 58, - 33.	279, 399, 401.
1037	NOORDEN C. (VON) & ISAAC S., Allgemeine Erfahrungen über 50 mit Insulin behandelte Diabetesfälle. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 1968.	R. G.
1038	NOORDEN C. (VON) & ISAAC S., Weitere Erfahrungen über Insulinbehandlung des Diabetes. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 720.	339.
1039	NOVAK E. J., Menstruation and its disorders. <i>Gynec. & Obst. Monographies</i> , London (Appleton), 1922.	458.
1040	NOYES A. A. & ESTILL H. W., Effect of insulin on the lactic fermentation. <i>Proc. nat. Acad. Scienc.</i> , 1924, - 10, - 415.	319.
1041	NOYONS A. K., BOUCKAERT J. & SIERENS A., Influence de l'insuline sur la déperdition calorifique chez le lapin. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 365.	295, 296.
1042	OERTEL H., The pancreas and diabetic metabolism. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 695.	80.
1043	OHARA T., On the relation between the ligation of the ductus thoracicus and the tolerance of carbohydrate. <i>Toh. J. exp. med.</i> , 1922, - 3, - 163.	95.

1044	OKA T., Experimentelles Studium der inneren Sekretion des Pankreas. I. Ueber den Kohlenhydratstoffwechsel bei den Hunden mit der Eckschen Fistel. <i>Toh. J. exp. med.</i> , 1922, - 3, - 206.	378.
1045	OKA T., II. Besitzt der Pankreasextrakt eine spezifische Gefäßwirkung. <i>Ibid.</i> , 1923, - 4, - 287.	299.
1046	OLMSTED J. M. D., The effect of insulin on cold-blooded vertebrates kept at different temperatures. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 137.	248, 249, 250.
1047	OLMSTED W. H. & KAHN S. H., Observations on the use of insulin in diabetes mellitus. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1903.	308, 313, 340, 351.
1048	OLMSTED J. M. D. & LOGAN H. B., The effect of insulin on the central nervous system and its relation to the pituitary body. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 66, - 437.	243, 258, 457.
1049	OLMSTED J. M. D. & TAYLOR A. C., The effect of insulin on the blood. I. Changes in oxygen-saturation, percentage, haemoglobin and oxygen capacity. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 69, - 142.	244, 272, 291.
1050	OLMSTED J. M. D. & TAYLOR A. C., The effect of insulin on the oxygen saturation of haemoglobin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxx (Proc.).	244, 272, 291.
1051	OPIE E. L., On the histology of the island of Langerhans of the pancreas. <i>B. H. h.</i> , 1900, - 11, - 205.	80, 90.
1052	PAGE I., The influence of diet on the alkaline reserve and insulin hypoglycemia in rabbit. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 66, - 1.	228.
1053	PAGE I., On the normal urine sugar curve in normal individuals borderline diabetics and severe diabetics under insulin treatment. <i>J. lab. cl. med.</i> , 1923, - 9, - 194.	297.
1054	PAGNIEZ Ph., Hormone pancréatique et diabète. <i>P. M.</i> , 1923, - I, - 50.	R. G.
1055	PAL J. (VON), Beitrag zur Kenntnis der Pankreasfunktion. <i>W. k. W.</i> , 1891, - 64.	71, 364, 372.
1056	PARHON C. & GOLDSTEIN M., <i>Les Sécrétions internes (Pathologie et Physiologie)</i> . Paris, 1909. Maloine.	453, 458.
1057	PARISET M., Hyperglycémie et glycosurie par injection de suc pancréatique dans le système veineux. <i>C. r. S. B.</i> , 1906, - 57, - 64.	111.
1058	PARNAS J. K., Ueber den Kohlenhydratstoffwechsel der isolierten Amphibien Muskeln. Der Umsatz in Muskeln pankreasdiabetischer Tiere. <i>B. Z.</i> , 1921, - 116, - 89.	29, 389, 427.
1059	PASSMORE W. H. & RAVEN M. O., A case of protracted diabetes mellitus in childhood arrested by insulin. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 896.	332.
1060	PATON N. D., On the nature of the adrenalin-glycosuria. <i>J. o. P.</i> , 1903, - 29, - 289.	143.

1061	PATTERSON S. W. & STARLING E. H., The carbohydrate metabolism of the isolated heart-lung preparation. <i>J. o. P.</i> , 1913, - 67, - 137.	390
1062	PAULESCO N. C., Le glycogène dans le diabète par extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1920, - 83, - 562.	402.
1063	PAULESCO N. C., Recherches sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. <i>A. i. Ph.</i> , 1921, - 17, - 85.	119, 120, 268.
1064	PAULESCO N. C., Influence de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique. <i>C. r. s. B.</i> , 1921, - 85, - 555.	119, 268.
1065	PAULESCO N. C., Influence du laps de temps écoulé depuis l'injection intra-véineuse de l'extrait pancréatique chez un animal diabétique. <i>Ibid.</i> , - 558.	119, 120.
1066	PAULESCO N. C., Influence de la quantité de pancréas employée pour préparer l'extrait injecté dans le sang chez un animal diabétique. <i>Ibid.</i> , - 558.	119, 120.
1067	PAULESCO N. C., Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal normal. <i>Ibid.</i> , - 559.	119, 120, 268.
1068	PAULESCO N. C., Quelques réactions physiques et chimiques appliquées à l'extrait aqueux de pancréas, pour le débarrasser des substances protéiques en excès. <i>A. i. Ph.</i> , 1923, - 21, - 70.	119, 120, 189.
1069	PAULESCO N. C., Divers procédés pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique. <i>Ibid.</i> , - 215.	119, 215, 217, 219.
1070	PAULESCO N. C., Recherches expérimentales sur l'action des extraits pancréatiques dans les phénomènes du diabète chez les animaux. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 40, - 329.	119.
1071	PAULESCO N. C., Pathogénie des diabètes nerveux et toxiques. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 711.	364, 367.
1072	PAULESCO N. C., Traitement du diabète. <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 202.	119, 189.
1073	PAVLOW J. P., Folgen der Unterbindung des Pankreasganges beim Kaninchen. <i>P. A.</i> , 1878, - 16, - 123.	83.
1074	PAY F. W. & SIAU R. L., The influence of ablation of the liver on the sugar contents of the blood. <i>J. o. P.</i> , 1903, - 29, - 375.	378, 396.
1075	PEMBERTON H. S. & CUNNINGHAM L., Use of insulin in operations on the diabetic. <i>Lanc.</i> , 1924, - II, - 647.	333.
1076	PÉNAU H., Remarques sur la préparation de l'insuline. <i>J. Ph. Ch.</i> , 1924, - 30, - 145.	157, 163, 164, 165, 167, 168, 184, 188, 189, 212.

1077	PÉNAU H. & SIMONNET H., Essai physiologique de l'insuline sur le lapin et sur le chien dépancraté. <i>XVII^e C. f. m., Bordeaux</i> , 1923, - 324.	205, 211, 259.
1078	PÉNAU H. & SIMONNET H., Essai physiologique des préparations insuliniennes. <i>J. Ph. Ch.</i> , 1923, - 28, - 385.	202, 203, 205, 211, 229, 235, 259.
1079	PÉNAU H. & SIMONNET H., Sécrétine duodénale et insuline. <i>B. s. Ch. b.</i> , 1924, - 6, - 599.	151, 305.
1080	PÉNAU H. & SIMONNET H., Précisions complémentaires sur l'établissement physiologique des préparations insuliniennes. <i>Ibid.</i> , - 648.	207, 211, 229, 259, 307.
1081	PÉNAU H. & SIMONNET H., Diabète pancréatique expérimental et insuline. <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 2208.	223, 317, 318, 362, 434.
1082	PÉNAU H. & SIMONNET H., Titration physiologique des préparations insuliniennes. <i>J. Ph. Ch.</i> , 1924, - 29, - 162 & 473.	203, 204, 208, 227, 229.
1083	PÉNAU H. & SIMONNET H., Méthode physiologique et titrage pharmacodynamique de l'insuline. <i>Bull. général de Thérapeutique</i> , 1924, - 217.	204, 205, 208, 227.
1084	PENDE N., Contributo alla fisiopatologia del pancreas con speciale riguardo agli isolotti di Langerhans. <i>Policlinico (Sezione medica)</i> , 1905, - 12, - 514.	58, 86.
1085	PENDE N., La modificazione del pancreas dopo l'occlusione dei canali pancreatici. <i>Riv. Lab. Anat. Univ. Roma</i> , 1907, - 13, - 119.	86.
1086	PENDE N., Ancora sulla teoria insulare del diabete. <i>Patologica</i> , 1909, - 1, - 593.	80, 86.
1087	PERLZWEIG W. A., LATHAM E., & KEEFER C. S., Inorganic phosphate in blood and urine of normal and diabetic subjects during carbohydrate metabolism. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 21, - 33.	270, 271, 291, 428.
1088	PESKIND S., ROGOFF J. M. & STEWART G. V., Absorption of insulin by rectum. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 530.	219, 220.
1089	PETREN K. & BLIX, Weitere Beobachtungen über Diabetes gravis und dessen Behandlung. <i>Wiener medizinische Wochenschrift</i> , 1923, - 73, - 1845, 1901 & 2000.	45, 309.
1090	PETSCHACHER L., Ueber die Chemie des Pankreas. <i>B. Z.</i> , 1924, - 141, - 109.	130, 134, 163.
1091	PETTENKOFFER M. & VOIT F., Ueber den Stoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. <i>Z. B.</i> , 1867, - 3, - 380.	46.
1092	PETTY O. H., <i>Diabetes. Its treatment by insulin and diet. A handbook for the patient</i> (Davis) Philadelphia, 1924.	R. G
1093	PETTY O. H. & KNODE K., Hypoglycemic reaction or insulin shock. <i>Annals of clinical medicin</i> , 1924, - 3, - 380.	347.
1094	PFLÜGER E., Die Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes. <i>P. A.</i> , 1905, - 106, - 168.	60, 62, 65.

1095	PFLÜGER E., Ob die total Exstirpation des Pankreas mit Notwendigkeit Diabetes bedingt <i>Ibid.</i> , - 181.	30, 60
1096	PFLÜGER E., Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zucker. <i>Ibid.</i> , - 108, - 115.	30, 61, 73.
1097	PFLÜGER E., Prof. Minkowski's Abwehr gegen meine ihn betreffende Kritik-Antwort. <i>Ibid.</i> , - 110, - 1.	30, 48, 60, 63, 64, 73.
1098	PFLÜGER E., Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. <i>Ibid.</i> , 1907, - 118, - 267.	28, 30, 67, 68, 73, 112.
1099	PFLÜGER E., Article : Glycogène. <i>Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet</i> , 1907, - VII, - 228 (Diabète pancréatique, p. 460).	67.
1100	PFLÜGER E., Ueber Parabiose und Pankreasdiabetes. <i>P. A.</i> , 1908, - 124, - 633.	68, 97.
1101	PICO O. M., SORDELLI A. & MAZOCCHI P., Accion de la insulina sobre la diabete florhidzinica. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 271.	298.
1102	PIPER H. A., ALLEN R. S. & MURLIN J. R., Aqueous extracts of pancreas. II. Physical and chemical behaviour of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 321.	159, 166, 168, 184, 185, 190, 196.
1103	PIPER H. A., ALLEN R. S. & MURLIN J. R., On the purification of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxxii (Proc)	193.
1104	PIPER H. A., MATTILL H. A. & MURLIN J. R., Further observations on the chemical and physical properties of insulin. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 413.	166, 193, 194, 196.
1105	PI SUNER A. & TURRO R., Sur l'inconstance de la glycosurie après l'extirpation du pancréas. <i>C. r. S. B.</i> , 1909, - 66, - 242.	39, 65.
1106	PITIMIDA F. A., Diabete pancreatico e gravidanza. <i>Folia medica</i> (Napoli), 1923, - 9, - 129.	105.
1107	PLATTNER P., The influence of insulin on the blood sugar in the heart-lung preparations. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 59, - 289.	285.
1108	POGGIO G., Studio comparativo fra glicemia, glicosuria, corpi chetonici urinari, quoziente respiratorio nei diabetici sopposti a trattamento insulinico. <i>Rif. med.</i> , 1924, - 40, - 1129.	312.
1109	POLLAK L., Physiologie und Pathologie der Blutzucker Regulation. Ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes mellitus. Regulationstörungen durch die Funktion des innersekretorischen Apparates. <i>Erg. inn. Med.</i> , 1923, - 23, - 337. Pankreasdiabetes und Diabetes mellitus der Klinik, p. 146.	R. G.
1110	POLLAK L., Ueber Insulinbehandlung. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 55.	151, 339, 351, 353.

1111	PONTICACCIA L. & LUCCHINI C., Effetti dell'insulina sulla reazione attuale del sangue nei diabetici. <i>Giorn. di biol. e med. sper.</i> , 1924, - 1, - 481.	309.
1112	POPESCU-INOTESTI C., L'insuline par voie rachidienne. Insuline et épiglandol. <i>R. f. E.</i> , 1924, - 2, - 346.	217, 259, 457.
1113	POPPER M., Action de l'insuline sur l'excitabilité du vague chez la grenouille. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 510.	303, 376.
1114	PORGES O. & SALOMON H., Ueber den respiratorischen Quotienten pankreas-diabetischer Hunde nach Ausschaltung der Abdominalorgane. <i>B. Z.</i> , 1910, - 27, - 143.	408.
1115	POUCHER G. W., CORI C. F. & BOWEN B. D., The fate of iletin in the body. <i>Pr. s. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 521.	223, 371.
1116	POULTON E. P., The use of insulin on private and panel practice. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 261.	246, 339, 343, 347.
1117	POYALES F., La insulina en oftalmologia. <i>Med. Ibero.</i> , 1923, - 479 & L'insuline en ophtalmologie. <i>Arch. d'Ophtalmologie</i> , 1924, - 41, - 207.	333, 334.
1118	PRATT J. & SPOONER L. H., A study of the internal secretion of the pancreas in carbohydrate metabolism. <i>Med. Record.</i> , 1910, - 77, - 982 & <i>A. I. M.</i> , 1911, - 665.	86, 113.
1119	PUJOL M., Sur un cas de diabète sucré chez un tuberculeux traité par l'insuline. <i>Soc. de Méd. de Toulouse</i> , 1923, - (Novembre).	334.
1120	PUTTER F., Tieruntersuchungen über die Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 2239.	203, 205, 206, 209, 235, 236.
1121	RAAB W., Zur Frage der Glykogenfixation durch Insulin. Blut-zucker Studien an nicht diabetischen Menschen. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1678 & <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 42, - 723.	215, 254, 278, 446.
1122	RABINOVITCH I. M., Effects of insulin. <i>A. i. M.</i> , 1923, - 32, - 796.	311.
1123	RABINOVITCH I. M., Influence of infection on reaction of diabetic to insulin treatment. <i>Can. med. A. J.</i> , 1924, - 14, - 481.	333.
1124	RADOSLAV C., Ueber die Wirkung des Insulins auf den Blut-zucker beim Menschen. <i>Wiener Archiv für innere Medizin</i> , 1924, - 8, - 2.	260.
1125	RAMOND F., Le diabète pancréatique. Nouvelles recherches cliniques et expérimentales. <i>B. s. m. H.</i> , 1910, - 29, - 56.	65, 68.
1126	RATHERY F., Quelle place doit-on réserver à l'insuline parmi les agents thérapeutiques du diabète ? <i>Journ. Medical Français</i> , 1923, - 12, - 369.	R. G.
1127	RATHERY F., Les nouveaux traitements du diabète. <i>La Médecine</i> , 1924, - 5 ^{bis} . L'insuline, p. 31.	R. G.

1128	RATHERY F., Les nouveaux traitements du diabète. L'insuline. <i>Paris-Médical</i> , 1924, - 1, - 269.	R. G.
1129	RATHERY F. & DREYFUS SÉE S., Coma diabétique et tuberculose pulmonaire. <i>B. s. m. H.</i> , 1924, - 48, - 973.	334.
1130	RATHERY F. & KOURILSKY R., Les maladies de la nutrition en 1924. Diabète. Insuline. <i>Paris-Médical</i> , 1924, - 1, - 393, - 406 & 408.	R. G.
1131	RAULSTON B. D. & WOODYATT R. T., Blood transfusion in diabetes mellitus. <i>J. A. M. A.</i> , 1914, - 62, - 996.	102.
1132	REALE E., Ueber Ursprung und Behandlung des Diabetes mellitus. <i>V. X^e C. M. Berlin</i> , 1890, - 11, - V, - 97.	29, 40, 41, 73.
1133	REDISH W., Substitutionstherapie der leichten Pankreasinsuffizienz mit Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1478.	244, 331.
1134	REDISH W., Neue Beobachtungen mit den Cappillarmikroskop. <i>Ibid.</i> , - 2235.	301, 446.
1135	REMOND A. & RISPAL A., Sur un cas de diabète maigre traité par des injections de suc pancréatique. <i>C. r. S. B.</i> , 1893, - 45, - 369.	115.
1136	RENAUT G., Sur les organes lymphoglandulaires et le pancréas des vertébrés. <i>C. R.</i> , 1879, - 89, - 247.	77.
1137	RENNIE J., On the occurrence of a « principal islet » in the pancreas of Teleostei. <i>J. o. A. a. P.</i> , 1903, - 37, - 375.	79.
1138	RENNIE J., Ueber die physiologische Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. <i>C. P.</i> , 1905, - 18, - 729.	79.
1139	RENNIE J., Discussion (British med. Assoc.). <i>B. m. J.</i> , 1923, - II, - 448.	79, 221.
1140	RENNIE J. & FRASER T., The islets of Langerhans in relation to diabetes. <i>B. J.</i> , 1907, - 2, - 7.	123, 148.
1141	DE RENZI E. & REALE E., Ueber den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. <i>B. k. W.</i> , 1892, - 23.	29, 39, 73.
1142	REVENO W. S., Insulin in diabetic coma complicating pregnancy. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 2101.	333.
1143	RICHAUD A. & COIRRE J., Indications fournies par le polarimètre dans l'étude du métabolisme des sucres de l'organisme. <i>B. s. Ch. B.</i> , 1923, - 5, - 890.	420.
1144	RICHTER P. F., Bericht über Insulin. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 499.	R. G.
1145	RICHER P. F., Ueber Insulinbehandlung über hepatairischer Zustände. <i>M. K.</i> , 1924, - 20, - 1385.	356.
1146	RIDDLE O., Resistance of pigeons to the lethal action of iletin (insulin) with observed effects on reproduction. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 244.	248, 305.
1147	RIDDLE O., HONEYWELL H. E. & FISHER W. S., Suprarenal enlargement under heavy insulin dosage. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 461.	451.

1148	RINCONES R. G. & NOGUERA J., Un équivalent de l'insuline à partir de la levure. <i>Gaceta med. de Caracas</i> , 1923, - 30, - 293.	153.
1149	RINGER M., The influence of insulin on phloridzin diabetes. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 483.	298.
1150	ROBERTS F., Insulin. <i>B. m. J.</i> , 1922, - II, - 1193.	155.
1151	ROBERTSON T. B., A modified method for the manufacture of insulin. <i>Med. Journ. Australia</i> , 1923, - 2, - 189.	164.
1152	ROBERTSON T. B. & ANDERSON A. B., The absence of direct effect of insulin upon the oxidation of diacetic acid in mice. <i>Ibid.</i> , - 191.	413.
1153	ROJO D. J., Insulina y el reposo funcional del pancreas. Las pequenas dosis de mantenimiento. <i>Semana medica</i> , 1924, - 31, - 392.	345.
1154	RONA P. & WILENKO G. G., Beobachtungen über den Zucker-verbrauch des überlebenden Herzens. <i>B. Z.</i> , 1914, - 59, - 173.	284, 388.
1155	ROSENBERG S., Pankreas und Glykolyse. <i>Handbuch der Biochemie von Oppenheimer</i> (Iéna), 1910, - 13, - 244 & Innere Sekretion. <i>Ibid.</i> , 1913, - Suppl. - 443	R. G.
1156	ROSENBERG S., Ueber den heutigen Stand der Insulinforschung. <i>M. m. W.</i> , 1923, - 1290.	R. G.
1157	ROSENBERGER F., Ueber den Ersatz des Bauchspeichels durch Pankreon nebst Bemerkungen über die Wirkung von Zymase bei Diabetes mellitus. <i>Deutsche Aertzenzeitung</i> , 1902, - 385 & 412.	111.
1158	ROSENTHAL F., Insulin und Warmregulation. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1556.	295.
1159	ROSENTHAL F., LICHT H. & FREUND H., Insulin und Warmregulation. <i>A. P. P.</i> , 1924, - 103, - 17.	295.
1160	ROSING E., L'hormone pancréatique comme activateur de certaines enzymes des muscles. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 88, - 112.	324, 413, 414, 437.
1161	ROSS E. L. & DAVIS L. H., Effect of adrenalin and extracts of pancreas and liver on blood dextrose. <i>J. ph. ex. Th.</i> , 1923, - 20, - 121.	118.
1162	ROUILLARD J., Études sur l'utilisation des sucres dans l'organisme. <i>T. M.</i> , Paris, - 1919.	95.
1163	ROUSSEAU A., Le diabète. <i>VIII^e Congrès méd. lang. franç. Am. du Nord (Québec)</i> , 1924.	R. G.
1164	ROWE A. H., The insulin control of diabetes mellitus and its complications. <i>End.</i> , 1923, - 7, - 670.	R. G.
1165	ROWE A. H., Insulin in diabetic lipaemia. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 1168.	309.

1166	RUMBOLD A., Die Glykosurie und ihre Beziehungen zum Diabetes. <i>W. k. W.</i> , 1894, - 100.	30.
1167	RYNKBEEK G. (VAN), Sulla funzione endocrina del Pancreas nei vertebrati e sugli elementi morfologici che partecipano ad essa. <i>A. d. F.</i> , 1907, - 4, - 497.	80.
1168	SAHLI H., Prolegomena zur Einführung der Insulintherapie des Diabetes mellitus. <i>S. m. W.</i> , 1923, - 813.	R. G.
1169	SALEN E., Einige Versuche mit peroraler Darreichung von Insulin. <i>A. m. S.</i> , 1924, - 40, - 74.	219.
1170	SALKIND & SEMENZA, Sopra nova casi di diabete mellito trattati con l'insulina. <i>XXIX^e Congrès Int. de Méd. Interne</i> , Rome, 1923.	R. G.
1171	SAMMARTINO U., Studi sull' insulina. Azione dell' insulina sui fermenti. <i>Rend. Cont. Acad. di Lincei</i> , 1923, - 32, - 94.	320.
1172	SAMMARTINO U., La terapia del diabete con l'insulina. <i>Ann. di clin. terap.</i> , 1924, - 1, - 3.	R. G.
1173	SAMMARTINO U., Studi sull' insulina. Azione dell' insulina sulla zimasi. <i>Rend. Cont. Acad. di Lincei</i> , 1924, - 33, - 111.	319, 320, 439.
1174	SAMMARTINO U. & LIOTTA D., La preparazione della cosiddetta insulina e la sua azione. <i>Ibid.</i> , - 1923, - 32, - 627.	240, 258.
1175	SAMMARTINO U. & LIOTTA D., Sull' azione fisiologica dell' insulina. <i>Arch. farm.</i> , 1924, - 37, - 13.	223, 240, 256, 258, 295, 300.
1176	SANDMEYER W., Ueber die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hunde. <i>Z. B.</i> , 1892, - 29, - 86.	30.
1177	SANDMEYER W., Ueber die Folgen der partiellen Pankreasexstirpationen beim Hunde. <i>Z. B.</i> , 1894, - 31, - 12.	30, 50, 51, 55, 57, 58, 59, 61, 112.
1178	SANSUM W. D., The treatment of severe diabetes complicated by severe tuberculosis with insulin. <i>Am. Rev. of Tuberculosis</i> , 1923, - 7, - 375.	334.
1179	SANSUM W. D., A case report of the clinical findings and the results obtained in the treatment of a severe case of diabetes by insulin. <i>End.</i> , 1924, - 8, - 103.	R. G.
1180	SANSUM W. D. & BLATHERWICK N. R., The sources of error in organotherapy as illustrated by the preparation of insulin. <i>End.</i> , 1923, - 7, - 661.	R. G.
1181	SANSUM W. D., BLATHERWICK N. R., SMITH F. H., LONG M. L., MAXWELL L. C., HILL E., CARTHY & CRYST, Treatment of diabetes with insulin. A report of the methods followed and the results obtained in the first one hundred cases. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 3, - 641.	R. G.
1182	SANTENOISE D. & TINEL J., Glycosurie alimentaire et système neuro-végétatif. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 148.	302.
1183	SAUERBECK E., Langerhansche Inseln des Pankreas und Diabetes. <i>Erg. allg. Path. & path. Anat.</i> , 1902, - 538.	80, 85, 90.

1184	SAUERBECK E., Die Langerhanschen Inseln in normalen und kranken Pankreas des Menschen insbesondere beim Diabetes. <i>A. P. P.</i> , 1904, - Suppl., - 177.	80, 85, 90.
1185	SAVINO E., Action de l'insuline sur le phosphore du sang. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 29.	270.
1186	SAVOLIN M., Sur la glycosurie expérimentale de Biedl. <i>Finska Läk. Handl.</i> (Danois), 1922, - 64, - 456.	95.
1187	SCHABAD T., Ueber den klinischen und experimentellen Diabetes mellitus pancreaticus. <i>Z. k. M.</i> , 1894, - 24, - 108.	30, 44.
1188	SCHAEFER R. & SCHMIDT F., Zur Frage der Insulinwirkung in Skelettmuskel. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1859.	283.
1189	SCHÄFER E. A., <i>The endocrine organs</i> , Londres, 1916. <i>Les glandes à sécrétion interne</i> , Traduct. Guy Laroche & Richard, Paris (Doin), 1920. Les sécrétions internes de la muqueuse du tube digestif et du pancréas: Chapitre XVII, p. 167.	437, 451, 456.
1190	SCHIFF M., Zur Physiologie des Pankreas. <i>Arch. f. Heilkunde</i> , 1862, - 271.	R. G.
1191	SCHIFF M., <i>La Nazione</i> , 1872, - 102, - 106 (Cité par HÉDON [576], p. 7).	12, 31, 71.
1192	SCHMIDT P., Ueber die Beziehungen der Langerhanschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. <i>M. m. W.</i> , 1902, - 51.	80, 88.
1193	SCHMIEDEBERG O., Ueber die Vorgänge bei der Zuckerausscheidung im Diabetes. <i>A. P. P.</i> , 1921, - 90, - 1.	393.
1194	SCHNEIDER, L'influence de l'insuline sur la fonction glycogénique du foie. <i>T. M.</i> , Lausanne, 1924.	278, 381.
1195	SCHNIZER, Ueber Insulinbehandlung des Diabetes mellitus. <i>M. K.</i> , 1923, - 1053.	R. G.
1196	SCHOUTEN D. E., Insuline de poisson. <i>N. T. G.</i> , 1923, - 67, - 2118.	149.
1197	SCHULTZ P. & ZUELZER G., Zur Frage der total Exstirpation des Pankreas beim Hunde. <i>C. P.</i> , 1905, - 19, - 1.	64.
1198	SCHULZE W., Die Bedeutung der Langerhanschen Inseln im Pankreas. <i>Arch. f. mikr. Anat.</i> , 1900, - 56, - 491.	48, 83.
1199	SCHWARTZ A. & BRICKA M., Action de l'insuline sur la glycémie, l'état général et le glycogène hépatique des grenouilles. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 1428.	249, 278, 401.
1200	SCOTT D. A., On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. <i>A. J. P.</i> , 1912, - 29, - 306.	122, 123, 127, 133, 158.
1201	SCOTT D. A. & BEST C. H., The sugar of the blood. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 144 (Proc.).	251, 264, 404.

1202	SCOTT D. A. & FORD T. H., The concentration of sugar in the blood of rabbit during inanition and after the injection of glucose. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 520.	203.
1203	SEEGEN J., <i>Der Diabetes mellitus</i> , Berlin, 1875, p. 138.	9, 395.
1204	SEELIG M. G., Beitrag zum Diabetes pancreaticus. <i>B. k. W.</i> , 1893, - 1013.	29.
1205	SENN N., Die Chirurgie des Pankreas, gestützt auf Versuche und klinische Beobachtungen. <i>Volk. Samm. klin. Vorträge</i> , 1888, - 313, - 2947.	12.
1206	SEO Y., Ueber den Einfluss der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. <i>A. P. P.</i> , 1908, - 59, - 341.	387.
1207	SEO Y., Ueber das Vorkommen von Lipämie und die Menge der Lipoidsstoffen in Blut und Leber bei Pankreasdiabetes. <i>Ibid.</i> , 1909, - 61, - 1.	45, 49.
1208	SERONO C., Recherches sur la préparation et l'action physiologique de l'insuline. <i>XXIX^e Congrès italien de Méd. Int. Rome</i> , 1923.	322.
1209	SERONO C., TROCELLO E. & CRUTO A., Ricerche sulla preparazione e sull'azione fisiologica dell'insulina. <i>Rassegna Clin. Terap. Scienz. affini.</i> , 1923, - 22, - 243.	266, 322.
1210	SERVANTIE L., Recherches expérimentales sur le pouvoir glycolytique in vitro du sang et des organes. <i>Thèse de Pharmacie</i> , Bordeaux, 1922.	383.
1211	SEVRINGHAUS E. L., HIRK E. & HEATH H. J., The duration and magnitude of the hypoglycemia after insulin. <i>A. J. m. S.</i> , 1923, - 166, - 677.	220, 224, 245, 297.
1212	SEYFARTH C., Pankreas und Diabetes mellitus. Pathologische anatomische Betrachtungen. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1085.	80, 363.
1213	SÉZARY A., CHABANIER H., LOBO-ONELL C., LEBERT M. & GROVE E., Un cas de coma diabétique confirmé traité avec succès par l'insuline. Mort ultérieure par pneumonie. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1010.	355.
1214	SHERILL J. W., Clinical observations with insulin. The influence of carbohydrate and proteins on diabetes and the insulin requirement. <i>J. m. R.</i> , 1923, - 3, - 13.	262, 339.
1215	SHOULE H. A. & WALDO J. H., Some chemical reactions of substance containing insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 58, - 731.	184, 185, 187, 189, 192, 193, 194, 195.
1216	SIBLEY W. K., On the treatment of diabetes mellitus by feeding on raw pancreas. <i>B. m. J.</i> , 1893, - 1, - 579.	112.
1217	SIMON M., Insulinwirkung bei Coma diabeticum eines 2 3/4 jährigen Kindes. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1144.	332.
1218	SIMONNET H., L'insuline. État actuel de la question. <i>B. s. Ch. B.</i> , 1924, - 6, - 44.	R. G.

1219	SIMONNET H., Rôle du foie dans le mécanisme de l'action hypoglycémiant de l'insuline chez l'animal normal. <i>Ibid.</i> , - 742.	29, 220, 229, 239, 248, 249, 279, 307, 381, 399, 402.
1220	SJOLLEMA B. & SEEKLES L., Mode d'action de l'insuline. <i>Roy. Acad. Amsterdam</i> , 1924, - 27, - 140 & <i>Verslagen d. Afdeling Natuurkunde</i> , 1924, - 33, - 63.	230.
1221	SLOSSE A., Note sur le mécanisme de l'action de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 98.	184, 322, 423.
1222	SORHEY S. S. & ALLAN F. N., The relationship of phosphates to carbohydrate metabolism. I. Time relationship of the changes in phosphate excretion caused by insulin and sugar. <i>B. J.</i> , 1924, - 18, - 1170.	41, 270, 271, 298, 299, 313, 428.
1223	SOMOGYI M., DOISY E. A. & SHAFFER P. A., On the preparation and properties of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - XXXIII (Proc.).	157, 165.
1224	SOMOGYI M., DOISY E. A. & SHAFFER P. A., On the preparation of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 60, - 31.	157, 163, 165, 167, 170, 182, 183, 193, 195.
1225	SORDELLI A., Metodes para la preparacion de la insulina. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 284 Mode de préparation de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 254.	165, 170, 228.
1226	SORDELLI A. & DELOFEU V., Préparation de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 743.	157, 165, 170.
1227	SORDELLI A., HOUSSAY B. A. & MAZOCCHIO P., Action comparée de l'insuline sur diverses espèces animales. <i>Ibid.</i> , - 744.	247, 248.
1228	SORDELLI A., PICO O. M. & MAZOCCHIO P., Action de l'insuline sur les effets physiologiques de la phloridzine. <i>R. As. med. A.</i> , 1923, - 36, - 271 et <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 251.	298.
1229	SPILLMANN L., Sur le traitement du diabète. <i>Semaine Médicale</i> , 1896, - 16, - 338 (<i>III^e C. f. M.</i> , Nancy).	115.
1230	SPRIGGS E. I., PICKERING D. V. & LEIGH A. J., Report on a case of diabetes treated with insulin. <i>B. m. J.</i> , 1923, - 11, - 58.	R. G.
1231	STARLING E. H. & EVANS C. L., The respiratory exchanges of the heart in the diabetic animals. <i>J. o. P.</i> , 1914, - 49, - 67.	408.
1232	STASIAK A., Hy poglykämie und Tierpassage. <i>B. Z.</i> , 1924, - 151, - 84.	253.
1233	STAUB H., Insulin. Uebersicht über die neuesten chemischen und physiologischen Ergebnisse. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 2089, 2139, 1924, - 49, 97.	219, 292, 391.
1234	STAUB A., Zuckergleichgewicht im Körper. <i>S. m. W.</i> , 1924, - 5, - 159.	368.
1235	STAUB H., <i>Zur Einführung in die Insulin Therapie des Diabetes mellitus</i> , Berlin (J. Springer), 1924.	R. G.

1236	STAUB H., GÜNTHER FR. & FRÖHLICH R., Veränderungen im Ionen Gehalt des Blutes unter Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 2337.	270, 271, 274.
1237	STELLA H. & VERSTRAETEN A., Le traitement du diabète par l'insuline. <i>Scalpel</i> , 1923, - 48, - 1369.	R. G.
1238	STENSTRÖM T., Quelques essais d'administration d'insuline par le rectum. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 90, - 518.	220.
1239	STEWART G. N. & ROGOFF J. M., The adrenals and pancreatic diabetes. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 65, - 319.	366, 448.
1240	STEWART G. N. & ROGOFF J. M., The effect of insulin upon morphine hyperglycemia. <i>Ibid.</i> , - 331.	257, 366, 446, 449.
1241	STEWART G. N. & ROGOFF J. M., The action of insulin on adrenalectomized rabbits. <i>Ibid.</i> , - 342.	366, 448.
1242	STEWART G. N. & ROGOFF J. M., The effect of iletin (insulin) on the blood sugar content in adrenalectomized animals. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 339.	366, 448.
1243	STEWART G. N. & ROGOFF J. M., The influence of insulin on morphine hyperglycemia. <i>Ibid.</i> , - 341.	257, 366, 446.
1244	STILWELL G. R., Neutralization of insulin before injection. <i>B. m. J.</i> , 1924, - II, - 465.	345.
1245	STIVEN D. & REID E. W., Polarimetric observations on solutions of glucose subjected to contact in the intestinal mucosa of rabbit. <i>B. J.</i> , 1923, - 17, - 556.	420.
1246	STRAUSS H., Ueber Insulinbehandlung bei Diabetes mellitus. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 971.	R. G.
1247	STRAUSS H., Inwieweit sind Blutzuckerbestimmungen bei der Insulinbehandlung unerlässlich? <i>D. m. W.</i> , 1924, - 791.	338.
1248	STRAUSS H. & SIMON M., <i>Ueber Insulinbehandlung bei Diabetes</i> , Berlin (Karger Ed.), 1924.	244, 246.
1249	STROOSE S. & SCHULTZ O. T., Insulin in diabetes complicated by infection. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1592.	333.
1250	STROSS W., Ueber die biologische Auswertung des Insulins. <i>W. k. W.</i> , 1924, - 130.	209, 235.
1251	SUNDBERG C. G., Sur l'action de l'insuline après extirpation des capsules surrénales. <i>C. r. S. B.</i> , 1923, - 89, - 807.	448.
1252	SUTTER C. C. & MURLIN J. R., Three months study of the influence of the antidiabetic substance on a case of severe diabetes. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1923, - 20, - 68.	108.
1253	SUTTER C. C., GIBBS C. B. F. & MURLIN J. R., Methods of administration of pancreatic extracts to diabetic animals and men. <i>A. J. P.</i> , 1923, - 63, - 392.	217, 219.
1254	SYBRANDY B., Aceton and insulin. <i>N. T. G.</i> , 1924, - 68, - 2570.	R. G.
1255	SZOBOWLEW L. W., Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. <i>V. A.</i> , 1902, - 168, - 91.	80, 84, 88, 122.

1256	TELFER S. D., The administration of insulin by inunction. <i>B. m. J.</i> , 1923, - 1, - 715.	221.
1257	THALHIMER W., Insulin treatment of post-operative (non diabetic) acidosis. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 81, - 383.	354.
1258	THALHIMER W., Insulin treatment of toxemic vomiting of pregnancy. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 82, - 696.	355.
1259	THALHIMER W. & PERRY M. C., Diminished glycolysis in the blood in diabetes. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1614.	321, 383, 385.
1260	THANNHAUSER S. & JENKE M., Ueber das Verhalten der β -glykose im menschlichen Organismus und über die Natur der im serumgelösten Glykose. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 196.	423.
1261	THANNHAUSER S. & METZGER H., Ueber die Wirkung des Insulins auf die Acidosis beim gesunden Menschen, im Kohlenhydrathunger. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1989.	310.
1262	THATCHER H. S., The oral administration of insulin to rabbits. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 368.	218.
1263	THATCHER H. S. & SCOTT E. L., Some effects of the continued injection of insulin in rabbits. <i>A. J. P.</i> , 1925, - 72, - 214 (Proc.).	223, 229.
1264	THESEN, <i>Deutsche medizinical Zeitung</i> , 1897, - 63.	112.
1265	THIROLOIX J., Le diabète pancréatique. Expérimentation, clinique, anatomie pathologique. <i>T. M.</i> , Paris, 1892.	34, 35, 65, 66, 91.
1266	THIROLOIX J., Note sur la physiologie du pancréas. De la dissociation expérimentale des sécrétions externe et interne de la glande. Rôle dans le diabète. <i>A. d. P.</i> , 1892, - 4, - 716 & <i>C. R.</i> , 1892, - 115, - 420.	35, 65.
1267	THIROLOIX J., Études sur les effets de la suppression lente du pancréas. Rôle des glandes duodénales. <i>C. r. S. B.</i> , 1892, - 44, - 303 (Mémoires).	67, 73.
1268	THIROLOIX J., Note sur le rôle de l'alimentation dans le diabète pancréatique expérimental. <i>C. r. S. B.</i> , 1894, - 46, - 297.	39.
1269	THIROLOIX J., Des effets de la section des nerfs du foie chez les animaux normaux ou rendus diabétiques par l'extirpation du pancréas. Démonstration de l'existence d'une glycogénie et d'une glycosurie hépato-pancréatique d'origine cellulaire. <i>C. r. S. B.</i> , 1895, - 47, - 256.	364.
1270	THIROLOIX J., Conception générale du diabète pancréatique. <i>J. de méd. interne</i> , 1898, - 1, - 91.	R. G.
1271	THIROLOIX J., Diabète pancréatique expérimental. Ablation totale du pancréas en un temps, sans ligature, par simple énucléation. Modification qu'apporte à l'évolution du diabète ainsi créé l'emploi de l'insuline. <i>B. s. m. H.</i> , 1923, - 47, - 1352.	35, 313.

1272	THIROLOIX J. & JACOB P., Diabète sucré expérimental consécutif à l'ablation partielle du pancréas chez le chien. <i>B. s. m. H.</i> , 1910, - 29, - 492.	35, 50, 66.
1273	THIROLOIX J. & JACOB P., Diabète pancréatique expérimental. <i>Ibid.</i> , - 740.	35, 50, 66.
1274	THIROLOIX J. & JACOB P., Diabète pancréatique expérimental sans amaigrissement. <i>Ibid.</i> , - 30, - 29.	35, 50, 66.
1275	THIROLOIX J. & JACOB P., Diabète pancréatique expérimental à durée prolongée. <i>Ibid.</i> , - 656.	35, 50, 66.
1276	THOINOT L. & DELAMARÉ G., L'insuffisance langerhansienne. <i>B. s. m. H.</i> , 1904, - 21, - 384.	90.
1277	THOMSON A. P., Insulin and diabetes. <i>B. m. J.</i> , 1922, - II, - 948.	139.
1278	THOMSON A. P., The clinical use of insulin. <i>B. m. J.</i> , 1924, - I, - 457.	335.
1279	TIBERTI N., Intorno alla regenerazione del pancreas. <i>A. d. F.</i> , 1908, - 5, - 258.	81.
1280	TIBERTI N., Sur le mode de se comporter des îlots de Langerhans à la suite de la ligature du conduit pancréatique. <i>A. i. B.</i> , 1909, - 51, - 117.	86.
1280 bis.	TIBERTI N., Nouvelles recherches expérimentales sur les îlots de Langerhans. <i>Ibid.</i> , - 123.	88.
1281	TIBERTI N. & FRANCHETTI A., Sur les effets de l'extirpation partielle et de l'extirpation totale du pancréas chez le chien. <i>Ibid.</i> , - 127.	39, 40, 51.
1282	TOENISSEN E., Kohlenhydratstoffwechsel und Pankreas. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 212.	326, 413, 430.
1283	TOENISSEN E., An welcher Substanz des Kohlenhydratabbaues greift das Pankreashormon an? <i>Z. ph. Ch.</i> , 1924, - 133, - 158.	413, 414, 430.
1284	TOLSTOÏ E., Glycolysis in bloods of normal subjects and of diabetic patients. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 60, - 69.	383.
1285	TOLSTOÏ E., LOEBEL R. O., LEVINE S. V. & RICHARDSON H. B., The production of lactic acid in diabetes following the administration of insulin. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 447.	267, 270, 410, 427.
1286	TRAVELL J. G. & BEHRE J. A., The effect of insulin upon the rate of fermentation of glucose by yeast. <i>Pr. S. ex. biol. med.</i> , 1924, - 21, - 478.	319, 439.
1287	TSUBURA S., Studien über den Kohlenhydratumsatz unter der Einwirkung des Insulins, nach Respirationsanalysen. <i>B. Z.</i> , 1924, - 149, - 40.	292, 410, 430, 432.
1288	TURBAN K., Vergleichende Untersuchungen über den Blutzucker-gehalt des arteriellen und venösen Gefäßsystems. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1922, - 119, - 4.	386.

1289	TURPIN R., A propos de l'insuline. <i>Progrès Médical</i> , 1923, - 21, - 255.	R. G.
1290	TURRIES J. & MASSOT M., L'hépatopancréas. <i>Gaz. hôp.</i> , 1923, - 32, - 509.	375.
1291	ULRICH A., Induced hypoglycemia as a means of resting and improving pancreatic function. <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 1914.	351.
1292	UMBER F., Ueber Pankreasinsulin und seine Anwendung bei Diabetikern. <i>M. K.</i> , 1923, - 1103 & <i>M. m. W.</i> , 1924, - 1726.	R. G.
1293	UMBER F. & ROSENBERG S., Weitere Erfahrungen mit Insulin an 100 klinischbehandelten Diabetikern. <i>D. m. W.</i> , 1924, - 50, - 359.	272, 345.
1294	VAHLEN E., Ueber den Einfluss bisher unbekannter Bestandteile des Pankreas auf den Zuckerabbau. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1909, - 59, - 194 & 1914, - 90, - 158.	126, 127.
1295	VAHLEN E., Ueber Metabolin und Antibolin aus Hefe. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1920, - 106, - 133.	126, 127.
1296	VAHLEN E., Ueber Metabolin. <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1332.	126, 127.
1297	VAHLEN E., Ueber Metabolin und innere Sekretion des Pankreas. <i>M. m. W.</i> , 1924, - 101.	126, 127.
1298	VANDEPUT M. E., Études sur la glycolyse. <i>A. i. Ph.</i> , 1910, - 9, - 292.	127, 133, 373, 383, 384.
1299	VANNI E., Sugli effetti dell'estirpazione del pancreas. Ricerche sperimentali. <i>Arch. ital. di Clinica medica</i> , 1894, - 33, - 157.	29, 115.
1300	VEDEL, BAUMEL & PAGES, Diabète bronzé. Traitement par l'insuline. <i>Soc. Sc. méd. & biol. de Montpellier</i> , 1924, - avril.	353.
1301	VELICH A., Beitrag zu der Lehre von der experimentellen Glykosurie. <i>Wiener med. Zeitschr.</i> , 1895, - 46.	28.
1302	VERZÄR F., Die Arbeit des Pankreas und sein Einfluss auf die Verbrennung der Kohlenhydrate. <i>B. Z.</i> , 1912, - 44, - 201.	56.
1303	VERZÄR F., Die Verbrennung des Zuckers im Pankreasdiabetes. <i>B. Z.</i> , 1914, - 66, - 78.	57, 410, 411.
1304	VERZÄR F. & FEJER A., Die Verbrennung von Traubenzucker im Pankreasdiabetes. <i>B. Z.</i> , 1913, - 53, - 140.	56, 102, 129.
1305	VIALE G., Sur le mécanisme d'action de l'insuline. <i>A. i. B.</i> , 1924, - 74, - 131 & <i>Giorn. di biol. med. e sper.</i> , 1924, - 1, - 495.	267, 275, 319, 321, 322, 323, 385, 413, 419, 423, 424, 439.
1306	VILLA L., Insulina e massa di sangue. <i>Boll. d. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 36, - 239.	273, 299.

1307	VILLA L., Ueber die Wirkungsweise des Insulins. Insulin und Blutmenge. Insulin und Diabetes insipidus. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1949.	273, 299, 322.
1308	VILLA L., Insulina e diabete insipido. <i>Boll. d. Soc. med. chir. di Pavia</i> , 1924, - 36, - 281.	273, 356.
1309	VINCENT S., The islets of Langerhans and the functions of the pancreas. <i>Lanc.</i> , 1924, - I, - 947.	79.
1310	VINCENT S., DODDS E. C. & DICKENS F., The pancreas of Teleostean fishes and the source of insulin. <i>Lanc.</i> , 1924, - II, - 115.	149
1311	VINCENT S. & THOMPSON F. D., On the relation between the islets of Langerhans and the zymogenous tubules of the pancreas. <i>I. M.</i> , 1907, - 24, - 61.	81.
1312	VISCO S., Sui rapporti che passa no tra lo stato istologico di segmenti di pancreas tropianti e la glicosuria. <i>Arch. farm.</i> , 1923, - 35, - 154.	80.
1313	VISENTINI A., Ueber das Verhalten des Pankreas nach Unterbindung und Durchschneidung seiner Ausführungsgänge. <i>A. P.</i> , 1908, - Suppl., - 23.	80, 86.
1314	VISENTINI A., Osservazione sulla cura del diabete mellito mediante l'insulina. <i>Atti Soc. lomb. Sc. med. e biol.</i> 1924, - 13, - 390.	339.
1315	VISSCHER M. B., A critical study of the nature of the sugar in blood. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 135 (Proc.).	423.
1316	VOETGLIN C. & DUNN E. R., Influence of external temperature on toxic action of insulin. <i>Publ. Health. Rep. U. S.</i> , 1923, - 38, - 1747.	229, 239, 247.
1317	VOETGLIN C., DUNN E. R. & THOMPSON J. W., Observations on intermediate carbohydrate metabolism by means of insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1924, - 59, - xxxvii (Proc.).	201 (note).
1318	VOLLMER H., Insulinwirkung. <i>Z. e. M.</i> , 1924, - 41, - 654.	298.
1319	WAGNER K., Erfolgreiche Verwendung von Insulin bei Wasserverlust bei 2 1/2 jährige Kinde. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 2319.	273, 356.
1320	WALLIS M., The internal secretion of the pancreas and its application to the treatment of diabetes mellitus. <i>Lanc.</i> , 1922, - II, - 1158.	131, 156, 158.
1321	WALLGREN A., Versuche mit perkutaner Insulinbehandlung. <i>Upsala Läkare förenings Förhandlingar</i> , 1924, - 29, - 57 & <i>M. m. W.</i> , 1924, - 10.	221.
1322	WANDEL & SCHMOEGER, Ueber die Behandlung des Diabetes und Pankreasextrakten (Insulin). <i>D. m. W.</i> , 1923, - 1253.	R. G.
1323	WASICKY R., Ueber Insulin. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1819.	323, 435.
1324	WEICHSELBAUM A., Ueber die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. <i>W. k. W.</i> , 1911, - 153.	89, 90.

1325	WEILL HALLÉ B. & CHABANIER H., Du diabète infantile et de son traitement actuel. <i>III^e Congrès des Pédiatres de langue française, Bruxelles, 1923.</i>	332.
1326	WEINBERGER W. & HOLZMANN A., Does the pancreatic hormone lower the blood pressure? <i>J. A. M. A.</i> , 1924, - 83, - 215.	302, 449.
1327	WEINTRAUD W., Ueber den Pankreasdiabetes der Vögel. <i>A. P. P.</i> , 1893, - 24, - 303.	27, 49.
1328	WEINTRAUD W. & LAWES E., Ueber den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreasextirpation. <i>Z. ph. Ch.</i> , 1894, - 19, - 629.	46, 55, 57.
1329	WEISS K. & REISS M., Das Verhalten des Standardumsatzes nach Insulindarreichung. <i>Z. e. M.</i> , 1923, - 38, - 496.	256, 292, 295, 411.
1330	WERNICKE R., Préparation de l'insuline. <i>C. r. S. B.</i> , 1924, - 91, - 320.	165.
1331	WERTHEIMER E., Pankreashormon und Zuckerverwendung. <i>W. k. W.</i> , 1923, - 805 & <i>M. K.</i> , 1924, - 628.	387.
1332	WHITE W. H., On the treatment of diabetes mellitus by feeding raw pancreas & by the subcutaneous injection of liquor pancreaticus. <i>B. m. J.</i> , 1893, - I, - 452.	112, 115.
1333	WHITE H. L., Comparison of the polarimeter and copper reduction values of glucose solutions. <i>A. J. P.</i> , 1924, - 68, - 116 (Proc.).	321, 322.
1334	WIDAL F., ABRAMI P., WEILL A. & LAUDAT M., Action dissociée de l'insuline sur la glycosurie et l'acétonurie. <i>P. M.</i> , 1924, - I, - 253.	310.
1335	WIDAL F., ABRAMI P., WEILL A. & LAUDAT M., L'hydrémie au cours du diabète traité par l'insuline. Variations de l'indice réfractométrique du sérum. <i>C. R.</i> , 1924, - 178, - 2144 & <i>P. M.</i> , 1924, - II, - 565.	274.
1336	WIDMARK E. M. P., Observations on the solubility of insulin. <i>B. J.</i> , 1923, - 17, - 668.	183, 184, 191, 193, 195.
1337	WIECHMANN E., Hat das Insulin einen Einfluss auf die Permeabilität der roten Blutkörperchen für Zucker? <i>M. m. W.</i> , 1924, - 9.	266.
1338	WIECHOWSKI W., Ueber den gegenwertigen Stand des Insulin Problems von pharmakologisch experimentellen Standpunkt. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1382.	203, 235.
1339	WIGGLESWORTH W. B., WOODROW L. E., SMITH W. & WINTER L. B., On the effect of insulin on blood phosphate. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - 447.	269, 428, 429.
1340	WILDER R. M., Insulin. <i>Med. Clin. New America</i> , 1923, - 7, - 1.	R. G.
1341	WILDER R. M., The clinical assaying of insulin and the insulin requirement. <i>End.</i> , 1924, - 8, - 630.	261, 435.

1342	WILDER R. M., BOOTHBY W. M., BARBORKA C. J., KITCHEN H. D. & ADAMS S. F., Clinical observations on insulin. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 701.	261, 329.
1343	WILDER P. M. & KITCHEN H. D., Action of insulin in the utilisation of sugar in the body. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1642.	311, 408, 426.
1344	WILLIAMS P. A., Notes in diabetes treated with extracts and by grafts of sheep's pancreas. <i>B. m. J.</i> , 1894, - II, - 1303.	98, 112, 114.
1345	WILLIAMS P. A., A clinical study of the effects of insulin in severe diabetes. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 729.	329.
1346	WILLIAMS P. A., Clinical use of insulin. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, 80, - 1799.	R. G.
1347	WILLIAMSON C., Note on the pancreatic preparations in the treatment of diabetes. <i>Practitioner</i> , 1901, - 66, - 417.	116.
1348	WILLIAMSON C., Blood-sugar and the alleged glycosuria following operative procedures on the thoracic duct. <i>J. lab. clin. med.</i> , 1922, - 8, - 19.	95.
1349	WILLS W. A., A case of diabetes treated by the administration of raw pancreas. <i>B. m. J.</i> , 1893, - I, - 1265.	112.
1350	WINTER L. B., On the absorption of insulin from the stomach. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 58, - 18.	218.
1351	WINTER L. B. & SMITH W., On the nature of the sugar in blood. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - 100.	420.
1352	WINTER L. B. & SMITH W., On a possible mode of causation of diabetes mellitus. <i>B. m. J.</i> , 1923, - I, - 12.	421, 437.
1353	WINTER L. B. & SMITH W., Some problems of diabetes mellitus. <i>Ibid.</i> , - 711.	421.
1354	WINTER L. B. & SMITH W., A note on the nature of the blood sugar. <i>Ibid.</i> , - 894.	423.
1355	WINTER L. & B. SMITH W., On an enzyme responsible for alteration of the rotatory power of glucose and fructose. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - xiii (Proc.).	322, 421.
1356	WINTER L. B. & SMITH W., On the lowering on the blood sugar by an extract of yeast. <i>Ibid.</i> , - xl (Proc.).	153, 194, 361.
1357	WINTER L. B. & SMITH W., On the effect of insulin on the nature of the blood sugar. <i>Ibid.</i> , - lxx (Proc.).	421.
1358	WINTER L. B. & SMITH W., On a possible relation between the pancreas and the parathyroids. <i>Ibid.</i> , - 58, - 108.	455.
1359	WINTER L. B. & SMITH W., On the effect of insulin on the isolated intestine of the rabbit. <i>J. o. P.</i> , 1924, - 58, - xii (Proc.).	303.
1360	WINTER L. B. & SMITH W., On the glycogen of the liver and muscles after insulin convulsions. <i>Ibid.</i> , - xxix (Proc.).	278.

1361	WINTER L. B. & SMITH W., On the blood phosphate after insulin convulsions. <i>Ibid.</i> , - 327.	269, 428, 429.
1362	WINTER L. B. & SMITH W., Studies on carbohydrate metabolism. Variations in the nature of the blood sugar. <i>P. R. S.</i> , 1924, - 97, - B, - 20.	423.
1363	WINTER L. B., SMITH W. & FORREST W. D., On the change in the nature of the blood sugar of diabetics caused by insulin. <i>J. o. P.</i> , 1923, - 57, - 224.	422 (fig. 6).
1364	WIRTZEL O., Die Technik der Pankreasextirpation beim Hunde. <i>P. A.</i> , 1905, - 106, - 173.	30, 48, 64.
1365	WITTGENSTEIN A. & MENDEL B., Die Veränderung der T-Zacke des Elektrokardiogramms während der Insulinwirkung. <i>B. k. W.</i> , 1924, - 1119.	301.
1366	WITZEMANN E. J. & LIVHIS L., Action of proteolytic enzymes on insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 57, - 425.	192, 195.
1367	WITZEMANN E. J. & LIVHIS L., The action of ammonium hydroxide and other alkaline compounds upon insulin. <i>J. B. Ch.</i> , 1923, - 58, - 463.	191.
1368	WOHLGEMUTH J. & KOGA T., Zur Frage der inneren Sekretion des Pankreas. <i>B. k. W.</i> , 1923, - 386.	402.
1369	WOOD N., The treatment of diabetes by pancreatic extracts. <i>B. m. J.</i> , 1893, - I, - 64.	112.
1370	WOODVATT R. T., The clinical use of insulin. <i>J. m. R.</i> , 1922, - 2, - 793.	211, 261, 264, 329, 340, 342.
1371	WOODYATT R. T., Insulin in the surgical complications of diabetes. <i>J. A. M. A.</i> , 1923, - 80, - 1726.	333, 336.
1372	ZUELZER G., Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. <i>B. k. W.</i> , 1907, - 474.	376, 397, 445, 446.
1373	ZUELZER G., Experimenteller Diabetes. <i>D. m. W.</i> , 1907, - 741.	48, 133, 397, 445, 446.
1374	ZUELZER G., Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. <i>V. 24^e C. M. Wiesbaden</i> , 1907, - 258.	124, 445.
1375	ZUELZER G., Ueber Versuche einer spezifischen Fermenten-therapie des Diabetes. <i>Zeit. für allgem. Path. & Therapie</i> , 1908, - 5, - 307.	124, 125, 133.
1376	ZUELZER G., Ueber Acomatol, das deutsche Insulin. <i>M. K.</i> , 1923, - 19, - 1589.	125.
1377	ZUELZER G., DOHRN M. & MARXER A., Neue Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. <i>D. m. W.</i> , 1908, - 1380.	124, 125.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

- Absorption.* Hypothèse d'une fonction du pancréas réglant l'— des graisses, 62.
- Accidents* au cours du traitement du diabète par l'insuline, 345.
- Accoutumance* à l'insuline, 229.
- Acétonémie* chez le chien dépancraté, 61.
- Acétoniques (Corps)* chez l'animal dépancraté, 40, 61.
- Action de l'insuline sur l'excrétion des —, 309.
- Acétonurie* (V. aussi *Acidose*).
- chez le chien partiellement dépancraté, 52.
- — totalement dépancraté, 21, 40, 61.
- chez le lapin insuliné, 234.
- Action de l'insuline sur l'— non diabétique, 309.
- Acétylacétique (Acide)* dans les urines de l'animal dépancraté, 21, 40.
- Acides acétique, chlorhydrique, etc...* V. ces mots.
- Action des — sur l'insuline, 190.
- Traitement du pancréas par les —, 126, 128, 129, 138, 157, 158, 159.
- Acidose* chez l'animal dépancraté, 21, 40.
- Action de l'insuline sur l'— diabétique, 309.
- — l'— non diabétique, 354.
- Acini.* Rapports des — et des îlots, 80.
- Acromégallique.* Traitement par l'insuline du diabète —, 456.
- Adipose hépatique* (V. *Graisse* du foie).
- Administration.* Voies d'— de l'insuline en clinique, 339.
- Voies d'— — expérimentation, 214.
- Adrénaline.* Action de l'— sur la glycémie du chien dépancraté, 42, 444.
- — de l'— sur la glycosurie du chien dépancraté, 40, 444.
- — de l'— sur l'hypoglycémie du sujet insuliné, 347.
- — de l'— sur le pancréas mis à nu, 366, 444.
- — de l'insuline sur la glycogénolyse provoquée par l'—, 277.
- — — l'hyperglycémie provoquée par l'—, 254.
- — — la production d'— par les capsules surrénales, 449.
- Antagonisme de l'— et des extraits pancréatiques, pris pour mesure de l'activité de ces derniers, 118, 133, 255, 445.
- Glycosurie consécutive à l'injection d'—, 40, 125, 442, 445.
- Hyperglycémie consécutive à l'injection d'—, 42, 118, 254, 442.
- Adsorption* de l'insuline par les corps poreux et les précipités, 185.
- Alanine.* Influence de l'— sur la glycosurie diabétique, 61.
- Albuminoïdes (Matières).* Action de l'insuline sur le métabolisme des —, 316.
- Adsorption de l'insuline par les —, 180, 186.
- Formation de glucose à partir des —, 60.
- Influence de l'extirpation du pancréas sur le métabolisme des —, 58.

- Albuminoïdes (Matières)*. Ration en — dans le régime alimentaire du diabétique traité par l'insuline, 343.
- Séparation des — inertes au cours de la purification de l'insuline, 163.
- Utilisation des — par l'animal dépancréaté, 58.
- Albumoses*. V. *Protéoses*.
- Alcalin*. Action des réactifs —s sur l'insuline, 191.
- Action de l'insuline sur la réserve —e du plasma, 274
- Alcool — dans la préparation de l'insuline, 158.
- Destruction de l'insuline en milieu —, 191.
- Alcool éthylique* utilisé dans la préparation des extraits pancréatiques, 124, 125, 127, 131, 157, 163, 164.
- Emploi d'— acide, 157.
- — d'— alcalin, 158.
- — d'— chaud, 158.
- — d'— froid, 157.
- Evacuation de l'— par distillation, 162.
- Précipitation de l'insuline par l'—, 167.
- Solubilités de l'insuline par l'—, 183.
- Solutions d'insuline dans l'— faible, administrées par la bouche, 218.
- Alcools méthylique, amylique, etc...* V. ces mots.
- Alcoolique (Fermentation)*. V. ce mot.
- Aldéhyde acétique*. Action de l'insuline sur la formation d'— au cours de la glycolyse in vitro, 326, 412.
- Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 267.
- Amatrissement* de l'animal dépancréaté, 21, 48.
- Amidon*. Utilisation de l'— par l'animal dépancréaté, 57.
- Amino-acides*. Formation de glucose à partir des —, 61.
- Ammoniaque*. Action de l'— sur l'insuline, 191.
- Influence de l'extirpation du pancréas sur l'— urinaire, 41, 59.
- Précipitation de l'insuline par le sulfate d'—, 164, 188.
- Amylase*. V. *Diastase*.
- Amylique*. Solubilités de l'insuline dans l'alcool —, 184, 188.
- Anatomie* du pancréas de chien, 23.
- pathologique du pancréas chez les diabétiques, 6, 10, 90.
- Anesthésie*. Administration d'insuline avant l'— chirurgicale, 333, 336.
- Influence de l'insuline sur l'hyperglycémie consécutive à l'—, 256.
- Antiboline*, 126.
- Antitoxique*. Fonction — du pancréas, 72, 394.
- Artérielle (Glycémie)*. V. ce mot.
- (*Pression*). V. ce mot.
- Asparagine*. Influence de l'— sur la glycosurie diabétique, 61.
- Asphyxique*. Action de l'insuline sur l'hyperglycémie —, 256.
- Les convulsions causées par l'insuline sont-elles d'origine —? 244.
- Atropine*. Influence de l'— sur l'action de l'insuline, 230, 257.
- Autopsie* de l'animal dépancréaté, 48.
- Avoine*. Produit analogue à l'insuline extrait du son d'—, 153, 162.
- Azoamylogénie*, 395.
- Azote* dans le sang. V. *Azotémie*.
- dans l'urine. V. *Azoturie*.
- Rapport Glucose-Azote dans l'urine diabétique, 41.
- Teneur de l'insuline en —, 194.
- Azoté*. Action de l'insuline sur le métabolisme — diabétique, 316.

- Azoté.* Action de l'insuline sur le métabolisme — normal, 268.
 — Influence de l'extirpation du pancréas sur le métabolisme —, 58.
Azotémie du chien dépancréaté, 45.
Azoturie du chien dépancréaté partiellement, 52, 59.
 — — — — — totalement, 41, 59.
 — Action de l'insuline sur l'—, 298, 313.
Balancement. Théorie du —, 80.
Basedow. V. *Goître exophtalmique.*
Batraciens. V. *Grenouille.*
Benzoïque (Acide). Entrainement de l'insuline par un précipité d'—, 166.
Bile. Action de l'insuline sur l'excrétion de la —, 305.
Bleu de méthylène. Action de l'insuline sur la rapidité de décoloration du —, prise pour mesure de la respiration des tissus, 325, 413.
Bouche. Insuline administrée par la —, 217.
Brevets américains relatifs à la préparation de l'insuline, 141.
Bulbe. Localisation de centres glyco-régulateurs au niveau du —, 69.
 — Piqûre du —. V. *Piqûre.*
 — Rôle du — dans les convulsions hypoglycémiques, 243.
Butyrique (Acide β -oxy-) dans l'urine de l'animal dépancréaté, 21, 40.
 — — — Action de l'insuline sur l'— in vivo, 309.
 — — — Action de l'insuline sur l'oxydation de l'— par les tissus in vitro, 325.
Caféine. Action de l'insuline sur l'hyperglycémie par la —, 257.
Calcium. Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 271.
 — Influence des sels de — sur l'action de l'insuline, 230.
Canal thoracique. Glycosurie consécutive à la ligature ou à la fistule du —, 94.
 — Recherche de la sécrétion interne du pancréas dans la lymphe du —, 94.
Capillaires. Action de l'insuline sur la circulation dans les —, 301.
Carbone. Action de l'insuline sur le — résiduel du sang, 267.
Carbonique (Acide). Action de l'insuline sur la capacité de combinaison du plasma à l'—, 274, 309.
 — — — Action de l'insuline sur l'excrétion de l'— chez l'animal normal, 288.
 — — — Action de l'insuline sur l'excrétion de l'— chez le diabétique, 291, 311.
 — — — Action de l'insuline sur la tension de l'— dans le sang, 272, 409.
 — — — — — de l'— au niveau des tissus, 272, 294, 408.
 — — — Influence de l'extirpation du pancréas sur l'excrétion d'—, 47, 408.
Castration. Influence de la — sur le pancréas endocrine, 457.
Céphalo-rachidien (Liquide). Action de l'insuline sur la teneur en glucose du —, 230.
Chaleur. Action de la — sur l'insuline, 189.
 — Emploi de la — dans la préparation des extraits pancréatiques, 124, 127, 128, 130, 131.
Chat. Effets de l'insuline sur le —, 246.
 — Extirpation du pancréas chez le —, 27, 36.
Chien. Caractères du diabète artificiel chez le —, 38.
 — Effets de l'insuline sur le —, 246.
 — Extirpation du pancréas chez le —, 23.
Chimique. Condition — de la démonstration, 17, 110.
 — Constitution et nature —s de l'insuline, 194.
 — Propriétés physico—s de l'insuline, 182.
 — Séparation physico— de l'insuline, 162.

- Chimique.* Séparation physico— de la sécrétion interne du pancréas dans les extraits pancréatiques antérieurs à l'insuline, 123.
- Chirurgicales.* L'insuline dans les complications — du diabète, 333, 336.
- Chloralose.* Insuline et anesthésie par la —, 256.
- Chloroforme.* Insuline et anesthésie par le —, 256.
- Chlorures.* Influence de l'extirpation du pancréas sur l'élimination des —, 41.
— Influence de l'insuline sur l'élimination des —, 299.
- Cholestérinémie* chez le diabétique, 45.
— Action de l'insuline sur la —, 268, 309.
- Circulation.* Action de l'insuline sur la —, 299.
- Clinique.* Applications — de l'insuline, 139, 329.
— Signes — du diabète chez l'animal dépancraté, 38, 47.
— Unité — d'insuline, 207.
- Coagulation.* Action de l'insuline sur la — du sang, 266.
- Cobaye.* Action de l'insuline sur le —, 247.
— Dégénérescence du pancréas de —, 83.
- Codiastase.* La sécrétion interne du pancréas considérée comme une —, 437.
- Cœur.* Action des extraits pancréatiques sur le — isolé, 106, 389, 390, 391.
— Action de l'insuline sur le — isolé, 283, 301, 391.
— Consommation de glucose par le — isolé, 283, 388, 390.
— Teneur en glycogène du — diabétique, 395.
- Coma.* Administration d'insuline dans le — diabétique, 330, 335.
— Diagnostic du — diabétique et du — hypoglycémique, 347.
- Complications* du diabète traitées par l'insuline, 333, 336.
- Composition* élémentaire de l'insuline, 194.
- Concentration* (en ions H).
— Influence de l'insuline sur la — du sang en ions H, 274, 309.
— Précipitation de l'insuline par ajustement à une — déterminée en ions H, 166.
- Conservation* de l'insuline, 196.
- Consommation* du glucose par le cœur normal, 284, 388.
— — — diabétique, 388, 390.
— — — par le muscle normal, 285, 391.
— — — diabétique, 312, 386, 389, 391.
— d'oxygène. V. *Oxygène*.
— Effets des extraits pancréatiques sur la — du glucose par le cœur, 283.
— — — — — par le muscle, 285
312.
— Influence du travail sur la — du glucose par les muscles, 56, 387.
— La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle la — du glucose? 406.
- Contre-indications* à l'emploi de l'insuline, 333.
- Convulsions hypoglycémiques* (V. aussi *Syndrome*).
— Description des — chez le lapin, 231.
— Facteurs déterminant l'apparition des —, 236.
— Mécanisme physiologique des —, 242.
— Traitement des —, 239.
- Cultures.* Action de l'insuline sur les — de tissus, 319.
— — — microbiennes, 319.
— Injection de — microbiennes dans les canaux pancréatiques, 37.
— Présence d'insuline dans les — microbiennes, 153, 162.
- Cures* d'insuline, 344.
- Décoction* de pancréas, 130, 159.
- Dépense* énergétique chez l'animal dépancraté, 46.

Dégénérescence du pancréas après injections sclérosantes, 8, 12, 31, 33, 34.

— — — ligature ou section des conduits excréteurs, 12, 21, 82, 135.

— du pancréas endocrinien provoqué par surmenage fonctionnel, 87.

— des îlots endocrines du pancréas diabétique, 91.

Dégénérés. Extraits préparés à partir de pancréas —, 122, 135, 145.

Diabète acromégalique traité par l'insuline, 456.

— atténué, 26.

— bronzé traité par l'insuline, 353.

— duodénal, 68.

— hépatique par hyperhépatie, 352.

— — — hypohépatie, 353.

— infantile traité par l'insuline, 332.

— insipide expérimental à forme azoturique, 33.

— — — traité par l'insuline, 356.

— maigre, 10.

— nerveux, 66, 352.

— pancréatique clinique, 10.

— — — expérimental, 20.

— progressif, 25, 30, 36, 50.

— rénal, contre-indication au traitement par l'insuline, 334.

— sucré traité par l'insuline, 329.

— surrénal. V. *Surrénal*.

— toxique, 71.

— Action de l'insuline sur les éléments symptomatiques du —, 307.

— Caractères du — qui suit l'extirpation partielle du pancréas, 50.

— — — — — totale — 21.

— — — — — chez différents animaux, 49.

— Traitement du — par l'insuline, 329.

Diabétiques. Présence d'insuline dans les organes —, 150.

Diabétogène. Poison —, 71, 393.

Dialyse des solutions d'insuline, 168, 184.

— Électro —, 184.

— Séparation du sucre du sang par —, 398, 419, 424.

Diasiose. Action de l'insuline sur la — hépatique, 320, 398.

— Administration de — aux diabétiques, 111.

— Effet de l'extirpation du pancréas sur la — hépatique, 398.

— L'insuline considérée comme une —, 434.

Digestive. Action de l'insuline sur les glandes —s, 304.

— Administration d'insuline par voie —, 217.

Dilution du sang. V. *Hydrémie*.

Disparition. Modes de — de la sécrétion interne du pancréas, 370.

Dissociation des sécrétions pancréatiques interne et externe, 35, 66, 121, 123, 135.

Diurèse. Action de l'insuline sur la —, 299.

Doses d'insuline en thérapeutique, 335, 339.

— Influence des — d'insuline sur l'hypoglycémie consécutive, 226.

Dualité de l'insuline, 415.

Duodéal. Diabète —, 68.

Duodénum. Administration d'insuline par le —, 219.

— Extirpation du —, 68.

— Principe analogue à l'insuline extrait du —, 151.

Dysthyroïdiens. Action de l'insuline dans les états —, 355, 454.

Dystrophies. Traitement des — infantiles par l'insuline, 357.

- Eau*. V. aussi *Hydrémie*. Action de l'insuline sur le métabolisme de l'—, 272.
 — Extraction des pancréas par l'— acidulée, 158.
 — Solubilités de l'insuline dans l'—, 182.
- Échanges gazeux*. V. *Respiratoires*.
 — nutritifs. V. *Métabolisme*.
- Échecs* du traitement du diabète par l'insuline, 352.
- Effet-Insuline*, 195.
- Électrocardiogramme*. Action de l'insuline sur l'—, 300.
- Électrodialyse* des solutions d'insuline, 171.
- Élimination* du produit de la sécrétion interne du pancréas, 370.
- Embryon*. V. *Fœtus*.
- Endocrines (Glandes)*. L'action de la sécrétion interne du pancréas porte-t-elle sur les — ?
 375.
 — Rapports de la sécrétion interne du pancréas avec les —, 441.
- Endocrines (Ilôts)*. V. *Ilôts*.
- Endonèse* pancréatique, 130, 143.
- Épiphyse*. Action antagoniste de l'insuline et des extraits épiphysaires, 259, 457.
- Épuisement* de la fonction pancréatique, 87, 136.
 — physico-chimique des pancréas pour l'extraction de l'insuline, 156.
- Équivalent* Glucose-Insuline, 260.
- Étalonnage*. V. *Titration*.
- Etat général* de l'animal dépancraté, 48.
 — Action de l'insuline sur l'— du diabétique, 313.
- Éther*. Action de l'insuline sur l'hyperglycémie par l'—, 256.
 — Élimination des graisses par l'—, au cours de la préparation de l'insuline, 163.
 — Précipitation de l'insuline par l'—, 168.
- Éviscération*. Action de l'insuline sur la glycémie de l'animal éviscéré, 286.
 — les échanges respiratoires de l'animal éviscéré, 293, 408.
- Excrétion azotée*. V. *Azoturie*.
 — de gaz carbonique. V. *Carbonique*.
 — minérale. V. *Minérale*.
 — urinaire. V. *Urine*.
 — Voies d'— de la sécrétion interne du pancréas, 369.
- Extirpation* du foie, 378.
 — des glandes salivaires, 73.
 — de l'hypophyse, 456.
 — du pancréas. V. *Pancréatectomie*.
 — des surrénales, 443, 446, 448.
 — de la thyroïde, 453.
- Extraits* alcooliques de pancréas, 157.
 — aqueux —, 114, 158.
 — hydro-glycérinés de pancréas, 114.
 — pancréatiques antérieurs à l'insuline, 112, 121.
 — pancréatiques purifiés. V. *Insuline*.
- Fermentation*. Action de l'insuline sur les —s, 320.
 — Action du tissu pancréatique sur la — alcoolique, 104, 364.
- Ferment glycolytique*, 382.
 — Action des —s protéolytiques sur l'insuline, 192.
 — de l'insuline sur les —s, 320.
- Fistule*. Administration d'insuline par la — de Thiry, 219.
 — Effets de la — du canal thoracique sur la glycémie, 94.
 — Extirpation du pancréas chez le chien porteur d'une — d'Eck, 378.

Fixation du tissu pancréatique au début de la préparation de l'insuline, 155, 160.

Fœtal. Foie —. V. *Foie*.

— Pancréas — et préparation d'extraits pancréatiques, 122, 146.

— Passage de la sécrétion interne du pancréas — dans la circulation maternelle, 104.

— Régulation de la glycémie —, 376, 415.

Foie. Action de l'insuline sur le — diabétique, 310, 399, 401.

— — — le — normal, 276, 381, 399, 401.

— — — l'animal privé de son —, 380.

— Adipose du — chez l'animal dépancréaté, 49.

— Exclusion du — de la circulation, 378.

— Extirpation du —, 377, 379.

— Influence de l'extirpation du pancréas sur le —, 48, 375.

— Insuline préparée à partir du —, 151.

— Perfusion du — de chien, 280, 376, 397, 399, 400, 401.

— — — du — de grenouille, 280, 397, 398.

— — — du — de tortue, 279, 376, 397, 399, 400.

— Rapport entre les fonctions du — fœtal et l'apparition des îlots, 82, 376.

— La sécrétion interne du pancréas agit-elle au niveau du — ? 375.

— Toxicité de l'insuline pour le —, 317.

Formes pharmaceutiques de l'insuline, 212.

Formique (Acide). Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 267.

Galactose. Utilisation du — par l'animal dépancréaté, 57.

— Action du — sur l'animal insuliné, 240.

Gangrène. Traitement de la — diabétique par l'insuline, 333.

Gastrique. Action de l'insuline sur les contractions —s de la faim, 305.

— — — sur la sécrétion du suc —, 304.

Gaz carbonique. V. Carbonique.

— Tension des —. V. *Tension*.

Gazeux. Métabolisme. V. Respiratoire.

— Échanges. —

Génitales. Rapports de la sécrétion interne du pancréas avec les glandes —s, 457.

Glandes endocrines. V. Endocrines.

— salivaires. V. *Salivaires*.

Globules. Action de l'insuline sur la concentration du sang en —, 265.

— — — teneur des — en glucose, 266.

Glucagon, 163.

Glucopyron, 108.

Glucosamine. Action de la — sur le syndrome hypoglycémique, 240.

Glucose du liquide céphalo-rachidien. V. Céphalo-Rachidien.

— du sang. V. *Glycémie*.

— de l'urine. V. *Glycosurie*.

— Action du — sur les convulsions de l'animal insuliné, 240.

— — — de l'insuline sur le — in vitro, 322, 323, 414, 421.

— Administration simultanée de — et d'insuline, 254, 264.

— Consommation de — par les tissus. V. *Consommation*.

— Dérivés du — ; leur utilisation par l'organisme diabétique, 56.

— Équivalent Glucose-Insuline, 260, 314.

— Formation de — à partir des albumines, 60.

— — — de — — graisses, 62.

— Influence du travail sur la consommation du —, 56, 387.

— Métabolisme intermédiaire du —, 411, 432.

— Oxydation complète du —, 407.

Glucose. Propriétés optiques du —, 417.

- Rapport — urinaire/Azote urinaire chez le chien dépancréaté, 41, 60.
- Seuil rénal du —, 44, 297, 374.
- Surmenage du tissu insulaire par administration de —, 36, 37, 87, 350.
- Tolérance du rein pour le —, 44, 297.
- Utilisation du — par l'animal dépancréaté, 55.
- Variétés optiques du —, 417.

Glycémie. Action de l'insuline sur la — critique, 315, 352.

- — — la — normale, 222.
- — — la — diabétique, 259, 307.
- — sur la —, prise pour test de l'activité des extraits pancréatiques, 117, 119, 130, 133, 205.
- Courbe représentant la — après administration d'insuline, 224.
- Différence entre — artérielle et — veineuse, 42, 230, 285, 312.
- Effet de l'extirpation partielle du pancréas sur la —, 53.
- — — totale — —, 41.
- Rapport entre le taux de la — et l'apparition des symptômes hypoglycémiques, 234.
- Régulation de la —, 367.

Glycogène considéré comme terme intermédiaire dans le métabolisme hydrocarboné, 426.
dans le sang, 44.

- Action de l'insuline sur le — hépatique chez l'animal normal, 276, 399, 401.
- — — hépatique chez l'animal dépancréaté, 276, 310, 395, 398, 401.
- — — hépatique chez l'animal adrénaliné, 277.
- — — musculaire, 276, 310, 395, 401.
- — — total, 276, 403.
- Effet de l'extirpation du pancréas sur le — hépatique, 21, 48, 375, 395.
- — — musculaire, 21, 48, 395.

Glycokinin. Préparation, 153, 161.

— Propriétés, 252.

Glycolyse dans le sang diabétique, 382.

- dans les tissus diabétiques, 42, 387, 413.
- Action des extraits pancréatiques sur la — sanguine, 124, 127, 283, 321, 384.
- — — — tissulaire, 283, 324, 384, 386, 390, 393, 414.
- — de la lymphe du canal thoracique sur la —, 94.
- — du sang pancréatique efférent sur la —, 104.

Glycosurie adrénalinique, 442.

- consécutive à l'extirpation partielle du pancréas, 50.
- — — totale du pancréas, 20, 38.
- diabétique. V. *Diabète*.
- phloridzique, 298.
- prise pour test de l'activité des extraits pancréatiques, 114, 132.
- prise comme moyen de contrôle dans le traitement du diabète par l'insuline, 338.
- Action de l'insuline sur la — adrénalinique, 445.
- — — la — diabétique, 308.
- — — la — phloridzique, 298.
- Influence du régime sur l'apparition de la —, 39.
- — — l'intensité de la —, 39.
- — du travail sur la — diabétique, 56, 387.
- Rapports de la — avec l'hyperglycémie diabétique, 44.

- Goitre exophtalmique.* Traitement du — par l'insuline, 355, 454.
- Gomme arabique.* Utilisation de la — par l'animal dépancréaté, 58.
- Graisses du foie diabétique,* 49, 61.
- du sang. V. *Lipémie.*
 - Absorption des — (Hypothèse d'une fonction pancréatique réglant l'—), 62.
 - Action de l'insuline sur la teneur en — du foie diabétique, 310.
 - — — la teneur en — de l'organisme normal, 406.
 - — — le métabolisme des —, 314.
 - Effet de l'extirpation du pancréas sur le métabolisme des —, 61.
 - Élimination des — au cours de la purification de l'insuline, 163.
 - Formation de sucre à partir des —, 62.
 - — — de — à partir des hydrates de carbone, 405.
 - Ration de — chez le diabétique traité par l'insuline, 343.
 - Utilisation des — par l'animal dépancréaté, 61.
- Gravidité.* Diabète et —, 104.
- Traitement par l'insuline du diabète compliqué de —, 333.
 - Vomissements de la —. V. *Vomissements.*
- Greffe pancréatique,* 22, 26, 31, 98.
- Grenouille.* Action de l'insuline sur la —, 248.
- Caractères du diabète pancréatique chez la —, 50.
 - Extirpation du pancréas chez la —, 28.
 - Perfusion du foie de. — V. *Foie.*
- Hépatique.* Glycogène —. V. *Glycogène.*
- Graisse —. V. *Graisse.*
 - Sang — afférent et efférent, 279, 397, 401.
 - Sucre libre —, 281, 376, 402.
- Herose.* Acide — phosphorique. V. *Lactacidogène.*
- Utilisation des —s par l'animal dépancréaté, 55.
- Histogénèse du pancréas,* 82.
- Histologie comparée du pancréas,* 79.
- Histologique.* Condition — de l'existence d'une sécrétion interne, 16, 76.
- Localisation — de la sécrétion interne du pancréas, 362.
- Homme.* Action de l'insuline sur l'— normal, 245.
- — — l'— diabétique, 306, 348.
 - Syndrome hypoglycémique chez l'—, 245, 346.
- Hormone.* L'insuline considérée comme une —, 436.
- Hydrates de carbone.* Action de l'insuline sur le métabolisme des — chez le sujet normal, 222, 276, 282, 287.
- Action de l'insuline sur le métabolisme des — chez le sujet diabétique, 313.
 - Effets de l'extirpation du pancréas sur le métabolisme des —, 55.
 - Métabolisme intermédiaire des —, 411, 425.
 - Ration d'— dans le régime des diabétiques traités par l'insuline, 343.
- Hydrémie.* Action de l'insuline sur l'—, 272.
- Modification de l'— chez le diabétique, 46.
- Hyperglycémie adrénalinique (Mécanisme de l'),* 442.
- consécutive à l'extirpation partielle du pancréas, 53.
 - — — totale du pancréas, 41.
 - — — à l'injection d'extraits pancréatiques impurs, 134, 163, 180.
 - Action des extraits pancréatiques sur l'— adrénalinique, 118, 133, 254, 445.

- Hyperglycémie* Action des extraits pancréatiques sur l'— alimentaire, 117, 118.
 — — — — — l'— diabétique, 108, 117, 119, 128, 130.
 — Action de l'insuline sur l'— diabétique, 259, 307.
 — — — — — l'— toxique, 256.
 — — — — — les —s provoquées par l'administration d'adrénaline, 254, 446.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration d'anesthésiques, 256.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration de caféine, 257.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration d'éther, 256.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration de glucose, 253.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration de morphine, 257.
 — Action de l'insuline sur les —s provoquées par l'administration de picROTOXINE, 257.
 — Action de l'insuline sur l'— provoquée par l'asphyxie, 256.
 — — — — — l'extirpation du pancréas, 259, 307.
 — Action de l'insuline sur l'— provoquée par la piqûre du 4^e ventricule, 255.
 — Action de l'insuline sur l'— provoquée par le scorbut expérimental, 258.
 — Influence du régime sur l'— du chien dépancréaté, 42.
 — Rapport entre l'— et la glycosurie, 44.
 — Surmenage de la fonction pancréatique par l'— provoquée, 87, 91.
- Hyperglycogénie*, 395.
- Hypoglycémie* consécutive à l'administration d'insuline, 223.
 — — — — — l'ablation du foie, 380.
 — Action de l'— sur la sécrétion d'adrénaline, 450.
- Hypoglycémique. (Syndrome)* chez divers animaux, 245.
 — — — — — l'homme, 245, 346.
 — — — — — le lapin, pris pour type, 231.
 — pris pour test dans le titrage physiologique des préparations d'insuline, 202.
 — Diagnostic et traitement du —, 347.
 — Disparition du — par l'administration de glucose, 239.
 — Facteurs influençant l'apparition du —, 236.
 — Mécanisme physiologique du —, 242.
 — Rapport entre l'apparition du — et le taux de la glycémie, 234.
- Hypophyse.* Action de l'insuline sur les animaux ayant subi l'ablation de l'—, 243, 258, 457.
 — Antagonisme réciproque de l'insuline et des extraits d'—, 258, 456.
 — Rapports de la sécrétion interne du pancréas et de l'—, 455.
- Ilots endocrines.* Anatomie comparée des —, 79, 363.
 — Découverte des —, 76.
 — Description des —, 78.
 — Histogénèse des —, 77, 82.
 — Influence des injections de glucose sur les —, 88.
 — Rapport des — avec les acini, 80.

- Ilots endocrines.* Rapport entre l'apparition des — et l'établissement de la fonction glycogénique du foie, 82.
- Impuretés.* Action hyperglycémisante des — contenues dans certains extraits pancréatiques, 134, 163, 180.
- Séparation des — des extraits pancréatiques. V. *Purification*.
- Inanition.* Influence de l'— sur l'apparition du diabète pancréatique, 39.
- Transformation des acini en ilots provoquée par l'—, 81.
- Indications de l'insuline dans le diabète,* 330.
- en dehors du diabète, 354.
- Infections.* Les — dans la pathogénie du diabète pancréatique, 64.
- Influence des — sur la glycosurie diabétique, 40.
- Traitement par l'insuline du diabète compliqué d'—, 333.
- Injectons d'insuline.* V. *Administration*.
- sclérosantes. V. *Dégénérescence*.
- Inosite.* Action de l'insuline sur la formation d'—, 282, 404.
- Insuline.* Historique, 134.
- Préparation. Propriétés. Usage thérapeutique (V. III^e partie), 113.
- Intra-artérielle.* Administration d'insuline par voie —, 286, 391.
- Intra-musculaire.* — — —, 216.
- Intra-péritonéale.* — — —, 216.
- Intra-rachidienne.* — — —, 217.
- Intra-trachéale.* — — —, 220.
- Intraveineuse.* — — —, 215, 335.
- Inuline.* Utilisation de l'— par l'animal dépancréaté, 57, 58.
- Invertébrés.* Action de l'insuline sur les —, 251.
- Irréboline,* 126.
- Isoélectrique.* Précipitation de l'insuline au point —, 170.
- Protéines —s, 167.
- Lactacidogène.* Action de l'insuline sur la teneur du muscle en —, 283, 429.
- Décomposition du — au cours de l'action de l'insuline, 430.
- Formation de — — —, 429.
- Lactation.* Action de l'insuline sur la —, 305.
- Lactique (Acide).* Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 266, 427.
- — — muscle en —, 282, 427.
- Formation d'— au cours de la glycolyse *in vitro*, 326.
- d'— par décomposition de lactacidogène, 430.
- Importance de l'— dans le métabolisme intermédiaire, 413, 427.
- Lactose.* Action du — sur le syndrome hypoglycémique, 240.
- Action de l'insuline sur la teneur du lait en —, 231.
- Utilisation du — par l'animal dépancréaté, 57.
- Langue.* Absorption d'insuline par la —, 220.
- Lapin.* Destruction lente du pancréas chez le —, 33, 83, 84.
- Étude du — considéré comme réactif de l'activité des préparations d'insuline, 202.
- Extirpation du pancréas chez le —, 27.
- Ligature des canaux pancréatiques chez le —, 84.
- Syndrome hypoglycémique chez le —, 204, 234.
- Unité-lapin, 207.
- Lécithine.* Action de l'insuline sur la — du sang, 268.
- Léulose,* dans la ration alimentaire du diabétique, 343.
- Action du — sur le syndrome hypoglycémique, 240.
- Utilisation du — par l'animal dépancréaté, 56.
- Levure de bière.* Action des extraits pancréatiques sur la —, 126.

- Levure de bière.* Action de l'insuline sur la —, 319.
 — Corps analogues à l'insuline obtenus à partir de la —, 153, 161.
- Ligature* du canal thoracique, 94.
 — des conduits excréteurs du pancréas, 12, 21, 82, 135.
 — des veines pancréatiques, 96.
- Lipémie.* Action de l'insuline sur la —, 268, 308.
 — Effets de l'extirpation du pancréas sur la —, 45.
- Lixiviation* comme procédé d'extraction de l'insuline, 156.
- Localisation* de l'action de la sécrétion interne du pancréas, 376.
 — de la formation de l'insuline, 361.
 — de l'origine des convulsions hypoglycémiques, 243.
- Lymphé.* Recherche de la sécrétion interne du pancréas dans la — du canal thoracique, 93, 369.
- Macération.* Extraction de l'insuline par — dans l'eau, 158.
 — — — dans l'alcool, 157.
- Magnésium.* Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 271.
- Maigre.* Diabète — en clinique, 10, 331.
- Maltose.* Effets du — sur le syndrome hypoglycémique, 240.
 — Utilisation du — par l'animal dépancraté, 57.
- Matière première* de l'insuline, 145.
- Métaboline*, 126.
- Métabolisme* albuminoïde. V. *Albuminoïdes*.
 — azoté. V. *Azoté*.
 — des graisses. V. *Graisses*.
 — hydrocarboné. V. *Hydrates de carbone*.
 — respiratoire. V. *Respiratoire*.
 — Action de l'insuline sur le — total, 287, 311, 408.
 — Effet de l'extirpation du pancréas sur le — total, 46, 408.
- Méthylque (Alcool).* Solubilité de l'insuline dans l' —, 183.
- Microbes.* V. *Cultures*.
- Microméthodes* employées pour le dosage du sucre dans le sang, 133.
- Minérale.* Action de l'insuline sur l'excrétion — diabétique, 310.
 — — — — normale, 298.
 — — — les substances — du sang, 269.
 — Influence de l'extirpation du pancréas sur l'excrétion —, 41, 59.
- Morphine.* Action de l'insuline sur l'hyperglycémie causée par la —, 257.
- Muscle.* Action de l'insuline sur la composition du —, 282.
 — — — disparition du glucose au niveau du —, 283, 312, 386, 391.
 — Consommation du glucose par le — diabétique, 387, 389.
 — Effet de l'extirpation du pancréas sur la composition du —, 49.
 — Effet du travail sur la consommation de sucre par le —, 56, 387.
 — Insuline retirée du —, 150.
 — Réaction du — chez l'animal insuliné, 283.
 — Rigidité du — chez l'animal mort en convulsions hypoglycémiques, 283.
- Nasale.* Insuline par voie —, 220.
- Nature* biologique de la sécrétion interne du pancréas, 434.
 — chimique de l'insuline, 194.
 — du sucre du sang, 43.
- Nerveux.* Action de l'insuline sur le système —, 302.
 — — du système — sur la sécrétion interne du pancréas, 363.
 — Diabète —, 66, 352.
 — Le diabète pancréatique est-il dû aux lésions du système —? 64, 66.

- Nerveux.* La sécrétion interne du pancréas agit-elle par l'intermédiaire du système — ? 69, 374.
- Œdèmes* chez les malades traités par l'insuline, 348.
- Oiseaux.* Action de l'insuline sur les —, 248.
- Caractère du diabète chez les —, 49.
- Extirpation du pancréas chez les —, 27.
- Opothérapie* pancréatique dans le diabète, 112.
- V. aussi *Extraits pancréatiques et Insuline.*
- Optiques.* Action de l'insuline sur les propriétés — du glucose, 322, 420, 421.
- Propriétés — de l'insuline, 184.
- Propriétés — du sucre du sang, 43, 417.
- Ovulation.* Action de l'insuline sur l'—, 305.
- Oxybutyrique (Acide β —).* V. *Butyrique.*
- Oxydants.* Action des — sur l'insuline, 192.
- Oxydation* complète du glucose, 407.
- incomplète —, 412.
- Action de l'insuline sur l'— du glucose par les tissus, 325, 407, 413.
- Influence de l'extirpation du pancréas sur l'— du glucose par les tissus, 408.
- Influence sur la sécrétion interne du pancréas sur l'— intermédiaire du glucose, 412.
- Oxygène.* Action de l'insuline sur la consommation d'— chez l'animal normal, 288, 408, 409.
- Action de l'insuline sur la consommation d'— chez l'animal diabétique, 291.
- — — sur la tension de l'— dans le sang, 272.
- — — sur la tension de l'— dans les tissus, 272, 294, 408.
- Influence de l'extirpation du pancréas sur la consommation d'—, 408.
- Pancréas.* Administration de — frais par la bouche, 112.
- — — de — — en injections, 113.
- Anatomie du — chez le chien, 23.
- Canaux excréteurs du —. V. *Pancréatiques.*
- Dégénérescence du —. V. *Dégénérescence.*
- Destruction lente du —, 33, 34, 83, 84.
- Épuisement du — par les excitants fonctionnels, 136.
- — chimique du — pour la préparation de l'insuline, 151.
- Extirpation du —. V. *Pancréatectomie.*
- Interposition d'un — dans la circulation du chien diabétique, 101.
- Perfusion du —, 106.
- Préparation d'insuline à partir de — adulte des mammifères, 147.
- — — de — dégénéré, 135, 145.
- — — de — fœtal, 137, 146.
- — — de — de Poissons Téléostéens, 79, 123, 148, 363.
- Rapports fonctionnels entre le — et le foie, 375.
- — — le — et les glandes endocrines, 441.
- — — le — et le système nerveux, 66, 302, 374.
- Sécrétion interne du —. V. *Sécrétion.*
- Transplantation du —. V. *Greffe.*
- Pancréatectomie* chez le chien pris pour type, 11, 24.
- — différentes espèces animales, 27.
- par arrachement, 29, 30, 32, 35.
- partielle, 24, 34, 36.
- totale, 24.
- Diabète consécutif à la —. V. *Diabète.*

- Pancréatique*. Canaux — (Ligature ou section des —). V. aussi *Dégénérescence*, 8, 12, 21, 82, 135.
- Extraits — s antérieurs à l'insuline, 112, 121.
 - — — s purifiés. V. *Insuline*.
 - Pulpe — prise par la bouche, 112.
 - Pulpe — injectée aux diabétiques, 113.
 - Sécrétion du suc — et insuline, 305.
 - Suc — injecté aux diabétiques, 111.
 - Veines — s. V. *Veines*.
- Pancréine*, 119, 143.
- Pankreashormon*, 124.
- Parabiose*, 97.
- Parathyroïdes*. Influence des extraits de — sur l'action de l'insuline, 455.
- Rapports des — et de la sécrétion interne du pancréas, 455.
- Passage en série* du pouvoir hypoglycémiant, 251.
- de la sécrétion interne du pancréas fœtal dans la circulation maternelle, 105, 377
- Peau*. Absorption d'insuline à travers la —, 221.
- Pentoses*. Utilisation des — par l'animal dépancréaté, 58.
- Pepsine*. Action de la — sur l'insuline, 192.
- Perfusion* de divers organes. V. les noms des organes perfusés.
- Extraits pancréatiques obtenus par —, 106.
 - Influence du liquide de — du pancréas sur le cœur isolé, 106, 389.
 - — — — — le foie, 106, 376, 396, 399, 400.
 - — — — — les propriétés optiques du sucre du sang, 106, 322, 372, 420.
- Péritonéale*. Injection intra- — d'insuline, 216.
- Perlinguale*. Insuline administrée par voie —, 220.
- P. H. V.* Concentration en ions H.
- Phloridzine*. Action de la — sur l'animal dépancréaté, 40, 42.
- Action de l'insuline sur la glycémie de l'animal phloridziné, 257.
 - — — sur la glycosurie de l'animal phloridziné, 298.
- Phosphates*. Action de l'insuline sur les — du muscle, 283.
- — — les — du sang, 269, 428.
 - — — les — de l'urine, 299, 313, 428.
 - Influence de l'extirpation du pancréas sur l'excrétion des —, 41.
 - Influence des — alcalins sur l'effet de l'insuline, 230.
 - Hexose —. V. *Lactacidogène*.
- Phosphorés* (Composés). — inorganiques. V. *Phosphates*.
- Influence de la sécrétion interne du pancréas sur le métabolisme des —, 428.
- Physiologique*. Condition — de l'existence de la sécrétion interne du pancréas, 17, 93.
- Nature — de la sécrétion interne du pancréas, 434.
 - Propriétés — s de l'insuline, 214.
 - Unité — d'insuline, 207.
- Pierique* (Acide). Fixation des tissus du pancréas par l'—, 160.
- — Précipitation de l'insuline par l'—, 165, 168, 189.
- Pierotoxine*. Action de l'insuline sur l'hyperglycémie causée par la —, 257.
- Pigeon*. Action de l'insuline sur le —, 248.
- Extirpation du pancréas chez le —, 28.
 - Ligature des canaux pancréatiques chez le —, 85.
- Pinéale* (Glande). V. *Épiphyse*.
- Pigère* du 4^e ventricule chez l'animal diabétique, 40, 42, 44, 69.
- Action de l'insuline sur l'hyperglycémie consécutive à la — du 4^e ventricule, 256.
- Pituitaire* (Glande). V. *Hypophyse*.

Poikilothermes. V. Batraciens, Reptiles, Poissons.

Poissons. Action de l'insuline sur les —, 250.

- Extirpation du pancréas chez les —, 29.
- Extraits préparés à partir de pancréas de —, 122, 148, 363.
- Échanges respiratoires chez les — insulinés, 294.
- Ilots principaux chez les — Téléostéens, 79, 363.

Polidypsie, chez l'animal dépancréaté, 21, 47.

Polymérisation. Influence de l'insuline sur la — du glucose, 395.

— L'action de la sécrétion interne du pancréas est-elle une action de — ? 395.

Polyphagie chez l'animal dépancréaté, 21, 47.

Polyurie — — —, 21, 47.

Posologie de l'insuline, 335, 339.

Potassium. Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 271.

Poudre. Insuline en —, 212.

Précipitation de l'insuline par les acides, 190.

- — l'acide picrique, 165, 168, 189.
- — adsorption, 166, 185.
- — ajustement au point isoélectrique, 170, 182.
- — l'alcool, 167, 188.
- — les sels neutres, 164, 187.
- Réactions de — de l'insuline, 186.

Prélèvement des pancréas pour la préparation de l'insuline, 155.

— du sang chez le lapin pour le dosage de la glycémie, 205.

Préparation de l'insuline, 154.

Pression artérielle. Action de l'insuline sur la —, 299.

Protéidique (Sucre). Action de l'insuline sur la teneur du sang en —, 264, 404.

— Influence de l'extirpation du pancréas sur la teneur du sang en —, 44.

Protéines. V. Albuminoïdes.

Protéoses. L'insuline est-elle de la nature des — ? 195.

Purification de l'insuline, 138, 167.

Quotient respiratoire. V. Respiratoire.

Rapport du glucose à l'azote (D/N) dans l'urine diabétique, 41, 60.

Rayons. Action des — ultra-violets et des — X sur l'insuline, 190.

Réactions de coloration de l'insuline, 193.

— de précipitation de l'insuline, 186.

Rectum. Administration de l'insuline par le —, 219.

Réducteurs. Action des — sur l'insuline, 192.

Réductrices (Propriétés). Action de l'insuline sur les — du glucose, 323.

Régénération du pancréas après traitement par l'insuline, 318.

Régime. Importance du — alimentaire dans le traitement du diabète sucré par l'insuline, 318, 341.

- Influence du — antérieur sur la réaction des animaux à l'insuline, 203, 228, 237.
- — du — sur l'apparition de la glycosurie diabétique, 39, 51.
- — du — sur l'intensité de la glycosurie diabétique, 21, 39, 51.
- — du — sur l'hyperglycémie diabétique, 42.

Régulation glycémique et sécrétion interne du pancréas, 367.

— Influence de l'insuline sur la — thermique, 294.

Rein. Action de l'insuline sur les fonctions du —, 297.

— — la tolérance du — pour le glucose, 297, 373.

— La sécrétion interne du pancréas agit-elle au niveau du — ? 373.

Rénal. Diabète —. *V. Diabète.*

Reproduction. Action de l'insuline sur les fonctions de —, 305.

Réserve. Action de l'insuline sur la — alcaline du plasma, 274, 309.

- Réserve.* Action de l'insuline sur les matières de —, 276, 310, 399, 403.
 — Effet de l'extirpation du pancréas sur les matières de —, 48, 395.
 — Influence de l'état des —s sur l'hypoglycémie causée par l'insuline, 203, 227, 237.
 — La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle le mouvement des —s?, 395.
- Respiratoire.* Action de l'insuline sur le métabolisme — normal, 288.
 — — — diabétique, 311.
 — Effet de l'extirpation partielle du pancréas sur le métabolisme et le quotient —s, 53.
 — Effet de l'extirpation totale du pancréas sur le métabolisme et le quotient —s, 46.
 — Étude du quotient — après administration de glucose et d'extrait pancréatique, 129, 130.
 — Étude du quotient — après administration de glucose et d'insuline, 290.
- Respiration.* Action de l'insuline sur la — des animaux aquatiques, 294.
 — la — des tissus, 294, 324.
- Résultats* du traitement du diabète par l'insuline, 348.
- Rochester.* Travaux du laboratoire de —, 107.
 — Unité —, 208.
- Saccharose.* Action du — sur le syndrome hypoglycémique, 240.
 — Utilisation du — chez l'animal dépancraté, 57.
- Salivaires (Glandes).* Extirpation des —, 73.
 — Extraction de l'insuline à partir des —, 151.
 — Suppléance du pancréas par les —, 73, 362.
- Sang* artériel, 42, 230.
 — hépatique, 43, 279.
 — pancréatique, 71, 98, 101, 104.
 — portal, 43.
 — sus-hépatique, 43, 279, 281.
 — veineux, 43.
 — Action de l'insuline sur la coagulation du —, 266.
 — — — la composition du — de l'animal normal, 222.
 — — — du — — diabétique, 307, 308.
 — — — les éléments figurés du —, 265.
 — Effet de l'extirpation du pancréas sur la composition du —, 41, 53.
 — Extraction d'insuline à partir du —, 150, 370.
 — Glycolyse dans le —. V. *Glycolyse*.
 — La sécrétion interne du pancréas agit-elle au niveau du —?, 382.
 — Recherche du produit de la sécrétion interne du pancréas dans le — circulant, 96, 369.
 — Sucre du —. V. *Glycémie*. — V. *Sucre*.
 — Transfusion du —. V. *Transfusion*.
- Sclérose.* V. *Dégénérescence*.
- Scorbut.* Action de l'insuline sur l'hyperglycémie —ique, 258.
- Sécrétion.* Action de l'insuline sur les —s digestives, 304.
 — Le diabète du chien dépancraté est-il dû à la suppression de la — externe du pancréas, 65.
 — Dissociation de la — interne et de la — externe du pancréas, 35, 66, 121.
 — Glandes à — interne. V. *Endocrines*.
- Sels.* Précipitation de l'insuline par les — neutres, 164, 187.
- Sensibilisation* des lapins à l'insuline, 203, 229, 237.
- Sérum* antipancréatique, 38, 127.
 — de la veine pancréatique, injecté au chien dépancraté, 101.

- Seuil rénal* du glucose chez l'animal dépancréaté, 44.
- Action de l'insuline sur le — rénal du glucose, 297, 374.
- Sodium*. Action de l'insuline sur la teneur du sang en ions —, 271.
- Précipitation de l'insuline par le chlorure de —, 164, 188.
- Solaire (Plexus)*. Hypothèse du diabète par irritation du —, 66.
- Solubilités* de l'insuline, 182.
- Souris*. Action de l'insuline sur la —, 247.
- Syndrome hypoglycémique chez la —, 248.
- Sous-cutanée (Voie)*. Administration d'insuline par —, 215.
- Sous-maxillaire (Glande)*. V. *Salivaires*.
- Stéréo-chimiques*. V. *Optique*.
- Sucre*. V. aussi *Glucose* et *Hydrates de carbone*.
- du sang. V. *Glycémie*.
- de l'urine. V. *Glycosurie*.
- libre hépatique. V. *Hépatique*.
- protéidique. V. *Protéidique*.
- Action de l'insuline sur le — normal de l'urine, 297.
- Influence des différents —s sur le syndrome hypoglycémique, 240.
- Nature du — du sang, 43, 419, 420.
- Utilisation des différents —s par l'organisme diabétique, 55.
- Suppléances* à la fonction pancréatique endocrine, 72, 362.
- Surmenage* de la fonction pancréatique endocrine, 87, 342, 350.
- Surrénales (Capsules)* dans leurs rapports avec la régulation de la glycémie, 442.
- Action des — sur la sécrétion interne du pancréas, 366, 448.
- Action de l'insuline sur les animaux ayant subi l'extirpation des —, 366, 448.
- Action de la sécrétion interne du pancréas sur la production d'adrénaline par les —, 449.
- Extirpation du pancréas chez l'animal privé de ses —, 366.
- — des — chez l'animal dépancréaté, 446.
- — des — chez l'animal normal et influence sur la glycémie, 443.
- Hypertrophie des — consécutive aux injections d'insuline, 451.
- Rapports des — et de la sécrétion interne du pancréas, 442.
- Survie* du chien dépancréaté traité par l'insuline, 316.
- Sympathique*. Action de l'insuline sur le —, 374.
- Syndrome diabétique*. V. *Diabète*.
- hypoglycémique. V. *Hypoglycémie*.
- Tablettes*. Insuline sous forme de —, 212.
- Téléostéens*. V. *Poissons*.
- Température*. Action de l'insuline sur la — de l'animal en expérience, 295.
- Influence de la — sur l'action de l'insuline, 229.
- — — sur l'apparition du syndrome hypoglycémique, 239.
- Tension artérielle*. V. *Pression*.
- Action de l'insuline sur la — des gaz dans le sang, 272, 409.
- Action de l'insuline sur la — des gaz au niveau des tissus, 272, 294, 408.
- Thermogénèse*. Action de l'insuline sur la —, 294.
- Thoracique*. Canal — V. *canal*.
- Thyroïde (Glande)*. Action de l'insuline sur les animaux ayant subi l'extirpation de la —, 453.
- Extirpation de la — chez les animaux dépancréatés, 452.
- Extirpation du pancréas chez les animaux ayant subi l'extirpation de la —, 452.

- Thyroïde (Glande)*. Influence des extraits de — sur l'activité des extraits pancréatiques, 259, 453.
- Modification de la — après extirpation du pancréas, 452.
 - * Rapports de la — et de la sécrétion interne du pancréas, 451.
 - Troubles fonctionnels de la — et traitement par l'insuline, 454.
- Thyroxine*. Action de la — sur les effets de l'insuline, 259, 453.
- Tissus acineux (exocrine) et insulaire (endocrine) du pancréas*, 80.
- L'action de la sécrétion interne du pancréas porte-t-elle au niveau des — ? 385.
 - Consommation de sucre par les —. V. *Consommation*.
 - Cultures de — additionnées d'insuline, 319.
 - Glycolyse au niveau des —. V. *Glycolyse*.
 - Préparation d'insuline à partir des — animaux, 150.
 - — — — végétaux, 152, 160.
 - Respiration des —. V. *Échanges respiratoires*.
- Titrage physiologique de l'insuline*, 140, 200.
- Toronto*. Travaux du Laboratoire de —, 134.
- Unité —, 207.
- Tortue*. Action de l'insuline sur la —, 250.
- Extirpation du pancréas chez la —, 28.
 - Perfusion du foie de —, 279.
- Toxique*. Action de l'insuline sur l'hyperglycémie —, 256.
- Théorie — du diabète, 71, 393.
- Trachée*. Administration d'insuline par la —, 200.
- Traitement du diabète par l'insuline*, 329.
- d'affections non diabétiques par l'insuline, 353.
- Transfusion carotidienne croisée*, 100.
- de sang pancréatique, 101.
 - simple, 98, 102.
- Transplantation*. V. *Grefte*.
- Traumatisme*. Action de l'insuline sur l'acidose consécutive aux —s, 333, 336, 354.
- Le diabète pancréatique n'est pas dû au — opératoire, 64.
- Travail*. Influence du — sur l'utilisation du sucre, 56, 387.
- Trypsine*. Action de la — sur l'insuline, 136, 192.
- Tuberculose*. La — est-elle une contre-indication de l'insuline ? 334.
- Présence d'insuline dans les organes tuberculeux, 152.
- Ultra-filtration*. V. *Dialyse*.
- Ultra-violets*. V. *Rayons*.
- Unités de mesure de l'activité des préparations d'insuline*, 207.
- Urée*. Action des extraits pancréatiques sur l'— sanguine, 119, 269.
- — — sur l'— urinaire, 298.
 - Influence de l'extirpation du pancréas sur l'— sanguine, 45.
 - — — sur l'— urinaire, 41.
- Urine*. Action de l'insuline sur la composition de l'—, 298, 313.
- — sur l'excrétion de l'—, 299.
 - Azote de l'—. V. *Azoturie*.
 - Élimination de la sécrétion interne du pancréas par l'—, 371.
 - Influence de l'extirpation du pancréas sur la composition de l'—, 38, 50, 298.
 - Phosphates de l'—. V. *Phosphates*.
 - Présence d'insuline dans l'—, 150.
 - Sucre dans l'—. V. *Glycosurie*.
 - Sucre normal de l'—, 297.
- Utilisation des différents hydrates de carbone par l'animal dépancréaté*, 55.
- Action de l'insuline sur l'— des hydrates de carbone par le diabétique, 314.

- Utilisation.* La sécrétion interne du pancréas règle-t-elle l'— du sucre par les tissus ? 406.
- Vagin.* Absorption d'insuline par le —, 220.
- Vague (Nerf).* Action de l'insuline sur le —, 302, 374.
- Vaisseaux.* Action de l'insuline sur les —, 299.
- Recherche de la sécrétion interne du pancréas dans les — pancréatiques efférents, 93, 98.
- Vasculaire.* Action des troubles — du pancréas sur la glycémie, 32, 91, 367.
- Théorie — de la sécrétion interne du pancréas, 70.
- Végétaux.* Action de l'insuline sur les —, 318.
- Extraction de principes hypoglycémiantes à partir de divers tissus —, 152, 160.
- Veines* pancréatiques. Abouchement des — à la circulation du chien dépancraté, 101.
- Ligature des —, 96.
- Transfusion du sang des —, 98, 101.
- Ventilation.* Influence de l'insuline sur la — pulmonaire, 409.
- Vie.* Syndrome de — ralentie chez l'animal insuliné, 234.
- Vitamines.* Similitude entre insuline et —, 434.
- Vitro (In).* Action de l'insuline —, 320.
- Glycolyse —, 321, 382, 384.
- Voies* d'administration de l'insuline, 214, 339.
- d'excrétion de la sécrétion interne du pancréas, 369.
- Vomissements.* Traitement des — incoercibles de la grossesse par l'insuline, 355.
- Xylose.* Utilisation du — par l'animal dépancraté, 58.
-



CONCLUSIONS

I. — La sécrétion interne du pancréas a suscité, ces années dernières, un nombre considérable de travaux. Il nous a paru intéressant de rassembler et surtout de classer nos *connaissances actuelles* sur ce sujet.

Pour la clarté de l'exposé, nous avons adopté l'ordre suivant :

1° — Une **première partie**, purement historique, montre comment le rôle du pancréas dans la pathogénie du diabète, ignoré par CLAUDE BERNARD, entrevu par BOUCHARDAT, établi cliniquement par LANCEREAUX, démontré expérimentalement par VON MERING et MIN-KOWSKI, conduisit à l'hypothèse d'une sécrétion interne du pancréas, formulée pour la première fois par LÉPINE, en 1889.

2° — Une **seconde partie** présente la confirmation expérimentale de cette hypothèse. Après étude détaillée du diabète qui suit l'ablation totale ou subtotale du pancréas, il est démontré que le tissu insulaire du pancréas offre les conditions requises par GLEY pour qu'on puisse lui attribuer une fonction endocrine. En effet :

a) Les cellules insulaires sont assez nettement orientées par rapport aux vaisseaux efférents pour satisfaire à la *condition histologique*.

b) Le sang pancréatique efférent et la lymphe pancréatique possèdent, sur la glycémie, des propriétés assez démontrées pour satisfaire à la *condition physiologique*.

c) Enfin, si la *condition chimique* n'est pas exactement réalisée, elle est très approchée depuis qu'on sait préparer des extraits et surtout des perfusats pancréatiques spécifiquement actifs.

3° — Une **troisième partie** groupe, sous trois chefs, les notions acquises sur l'insuline à la date du 1^{er} janvier 1925.

a) A propos des *propriétés physico-chimiques* de l'insuline, nous présentons, dans le texte même des auteurs, les principaux procédés de préparation.

b) A propos des *propriétés pharmacodynamiques*, nous avons, de notre mieux, classé par appareils les très nombreuses expériences publiées.

c) A propos des *propriétés thérapeutiques*, nous résumons les principales indications, le mode d'emploi et les résultats de l'insuline en clinique dans le diabète et même en dehors du diabète.

4^e — Une **quatrième partie** est consacrée à la physiologie proprement dite de la sécrétion interne du pancréas.

a) Sur le lieu de sa *production*, et les voies de son excrétion, nous sommes à peu près fixés, du moins en ce qui concerne les vertébrés supérieurs.

Sur les circonstances de cette production, sur les facteurs qui l'influencent, sur la façon dont disparaît le produit, rien n'est encore nettement établi.

b) Sur le *mode d'action*, nous ne pouvons émettre que des hypothèses plus ou moins vraisemblables.

Le lieu de son action doit être situé au niveau des tissus, et surtout du tissu musculaire.

Le mécanisme chimique de cette action doit expliquer l'influence favorisante à la fois sur la mise en réserve et sur la désintégration, au moins partielle, du glucose. Aussi paraît-il porter sur un ou plusieurs des stades initiaux qui préparent le glucose à l'utilisation anabolique ou catabolique. Les constantes et remarquables modifications du métabolisme phosphoré, au cours de l'action de l'insuline, font supposer que la sécrétion interne du pancréas intervient dans un ou plusieurs temps du schéma d'EMBEDEN, au voisinage du terme éther hexosephosphorique (lactacidogène).

c) Sur la *nature* de l'insuline, rien non plus de parfaitement assuré. Les faits inclinent à penser qu'elle est un excitant fonctionnel des sécrétions tissulaires qui règlent le métabolisme du glucose.

Un chapitre additif envisage les *relations réciproques du pancréas endocrine et des autres glandes à sécrétion interne*. Certaines glandes endocrines, et surtout les surrénales, peuvent opposer leur effet à celui du pancréas : il ne peut être question, en aucun cas, d'une action directe, primitive et spécifique, d'une des autres glandes sur le pancréas et réciproquement.

II. — Au cours de cet exposé, nous avons rapporté un certain nombre d'*expériences personnelles*.

a) Nous avons mis en œuvre les principaux types de *préparation* de l'insuline :

Traitement de pancréas fœtaux, dès mars 1923.

Traitement de pancréas dégénérés, sans succès.

Traitement de pancréas normaux adultes, par l'alcool acide et à froid (Type TORONTO), par l'alcool acide et à chaud (Type CHABANIER), par l'alcool neutre et à froid (Type DUDLEY).

Dès avril 1923, certains de nos extraits pouvaient être employés, avec succès, en clinique humaine, participant au traitement de diabétiques dont les observations figurent parmi les premières publiées en France.

Des produits plus purifiés pouvaient être présentés en janvier 1924. Leur activité atteignait 1 unité-lapin pour moins de 1 milligramme de produit.

b) Nous avons pu confirmer expérimentalement, à propos du *dosage physiologique* de nos extraits, certaines circonstances de l'action de l'insuline sur le lapin normal, et particulièrement, la forme de la courbe glycémique, les détails du syndrome hypoglycémique, la variabilité des animaux suivant des facteurs déterminés ou indéterminés.

c) Nous apportons enfin quelque contribution au sujet de la *conservation de l'insuline*, très rarement envisagée par les auteurs : des solutions d'insuline, en liqueur légèrement acide (N/1 000 ou pH 3) et légèrement tricrésolée, conservée sans précautions spéciales, n'ont pas sensiblement diminué d'activité près de 2 ans après leur préparation.

III. — Une abondante *bibliographie* complète le présent travail. A quelques exceptions près, toutes les publications indiquées ont été lues dans leur texte original, avant d'être portées en référence.

Deux *tables*, l'une des *matières*, l'autre des *auteurs*, permettent au lecteur de trouver facilement les travaux publiés sur chaque sujet pris en particulier.

TABLE DES CHAPITRES

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES FORMANT SOMMAIRE.	1
AVANT-PROPOS.	1

PREMIÈRE PARTIE

Étude historique.

Période antérieure à la découverte de la sécrétion interne du pancréas.	5
---	---

DEUXIÈME PARTIE

Diabète expérimental.

Démonstration de l'existence d'une sécrétion interne du pancréas. Du diabète expérimental à l'insuline.

CHAPITRE I. — Diabète artificiel par extirpation du pancréas. Démonstration physiologique de la sécrétion interne du pancréas.. . . .	20
CHAPITRE II. — Démonstration histologique de la sécrétion interne du pancréas..	76
CHAPITRE III. — Recherche du produit de la sécrétion interne du pancréas dans les vaisseaux pancréatiques efférents.	93
CHAPITRE IV. — Tentatives d'isolement de la sécrétion interne du pancréas. Recherche d'extraits pancréatiques actifs sur le métabolisme hydrocarboné.	110

TROISIÈME PARTIE

Les extraits pancréatiques actuellement employés en thérapeutique sous le nom d'insuline.

CHAPITRE I. — Chapitre pharmaceutique et physico-chimique.	145
CHAPITRE II. — Chapitre pharmacodynamique.	214
CHAPITRE III. — Chapitre médical et thérapeutique.	328

QUATRIÈME PARTIE

Physiologie de la sécrétion interne du pancréas.

CHAPITRE I. — Origine, mode de formation et de disparition de la sécrétion interne du pancréas.	361
CHAPITRE II. — Hypothèses sur la nature de la sécrétion du pancréas et sur son mode d'action.	372
CHAPITRE SUPPLÉMENTAIRE. — Relations fonctionnelles réciproques entre le pancréas endocrine et les autres glandes à sécrétion interne.	441

TABLES ALPHABÉTIQUES

INTRODUCTION.	459
I. — TABLE DES AUTEURS.	465
II. — TABLE DES MATIÈRES.	545
CONCLUSIONS.	565
TABLE DES CHAPITRES.	569

